

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

293

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert-Paul CAHEN

Né le 21 février 1900, à Sedan (Ardennes)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LA POLYCYTHÉMIE PRÉ-LEUCÉMIQUE

ÉTUDE DES RÉACTIONS MYÉLÉMIQUES
AU COURS DES SYNDROMES POLYGLOBULIQUES

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTÉ

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert-Paul CAHEN

Né le 21 février 1900, à Sedan (Ardennes)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LA POLYCYTHÉMIE PRÉ-LEUCÉMIQUE

ÉTUDE DES RÉACTIONS MYÉLÉMIQUES
AU COURS DES SYNDROMES POLYGLOBULIQUES

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médecine-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (Fernand) . . . Pharmacologie.
 MILLOT. . . Histologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIEDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SÉZARY. . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.
 VIGNES. . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
DEBRE . . .	Clinique médicale.	MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.
LERI	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeurs sans chaire.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES TRÈS CHERS PARENTS

*Qu'un sort implacable a trop tôt ravis
à mon immense affection.*

A MES COUSINS

Monsieur NATHAN-MEYER

Industriel

Chevalier de la Légion d'Honneur

Madame G. NATHAN-MEYER

*Qui, par des attentions sans nombre
et combien précieuses, ont tout fait
pour rendre moins pénible le vide
laissé par ceux que j'ai perdus.*

*En témoignage de mon affectueuse et
profonde reconnaissance.*

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE

Le Professeur FERNAND WIDAL

Professeur de Clinique médicale à l'Hôpital Cochin
Membre de l'Institut

*Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'élève.*

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur ACHARD

Professeur de Clinique médicale à l'Hôpital Cochin
Membre de l'Institut

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*A qui nous sommes heureux de pou-
voir apporter ici l'expression de
notre respectueuse et infinie grati-
tude pour le bienveillant et délicat
accueil qu'il a réservé à notre offre
de modeste collaboration.*

A NOTRE MAITRE

M. le Docteur FAURE-BEAULIEU

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*En témoignage de notre respectueux
attachement pour la bienveillance
amicale qu'il n'a cessé de nous
témoigner depuis que nous avons
eu l'honneur d'être son interne.*

*Hommage de notre vire reconnais-
sance.*

A NOTRE MAITRE

M. le Docteur PROSPER EMILE-WEIL

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Auprès de qui nous avons passé une
inoubliable année d'internat ; à qui
nous sommes redevable de tout ce
que nous savons d'hématologie, et
qui a bien voulu nous inspirer le
sujet de notre thèse.*

*Hommage de notre respectueuse et
affectueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1919-1920. — M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
M. le Docteur ARROU.

Externat

1921-1922. — M. le Docteur WIART.
1922-1923. — M. le Professeur agrégé THIROLOIX.
1923-1924. — M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
1924-1925. — M. le Professeur BEZANÇON.
1925. — M. le Docteur LOUSTE.

Internat

1926-1927. — M. le Docteur FAURE-BEAULIEU.
Juillet et août 1926 — M. le Professeur BRINDEAU.
1927-1928. — M. le Docteur LOUSTE.
M. le Docteur LESNÉ.
1928-1929. — M. le Docteur P. EMILE-WEIL.
1929-1930. — M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
M. le Professeur agrégé BRULÉ.
M. le Professeur ACHARD.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Professeur LEMIERRE

MM. les Docteurs ABRAMI, ALAJOUANINE, Pasteur
VALLERY-RADOT, MOREAU, P. CHEVALLIER,
Professeurs agrégés à la Faculté de Médecine,
Médecins des Hôpitaux

MM. les Docteurs ET. MAY, MARQUÉZY, WEISSEM-
BACH, M. P. WEIL, GAUTHIER, P. JACQUET, De
GENNES, FEUILLIE, DEBRAY,
Médecins des Hôpitaux

MM. les Docteurs ROUX-BERGER, GERNEZ, BOPPE,
Chirurgiens des Hôpitaux

MM. les Docteurs JOLTRAIN, LAUDAT et GRIGAUT,
Chefs de Laboratoire à la Faculté de Médecine

MM. les Docteurs FELDSTEIN, PAUL BRAUN et LÉVY-
FRANCKEL,
Anciens Chefs de clinique à la Faculté

MEIS ET AMICIS

DU MÊME AUTEUR

Altérations de la chronaxie dans un cas de syndrome neuro-anémique. Atteinte légère, probablement par répercussion, du neurone moteur périphérique (En collaboration avec MM. FAURE-BAULIEU et G. BOURGUIGNON). *Revue Neurologique* 1926. T. II, n° 4, octobre 1926.

Aspectos clinicos de los sindromes neuro-anémicos (En collaboration avec M. M. FAURE BEAULIEU). *Archivos médicos Franco, Hispano, Americanos*, 1926, n° 7, p. 497.

Gangrène sèche par artérite de la région dorso-lombaire. Considérations étiologiques (En collaboration avec MM. LOUSTE, THIBAUT et P. VANBOCKSTAEL). *Bull. Soc. franc. de Dermat. et de Syphiligr.*, 7 avril 1927, p. 223.

Prurigo chronique à localisation faciale chez un sujet de 15 ans (En collaboration avec MM. LOUSTE, THIBAUT et P. VANBOCKSTAEL). *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphiligr.* 7 avril 1917, p. 227.

Adénopathiè tuberculeuse sous-mentale. Tuberculose cutanée ulcéro-végétante secondaire (En collaboration avec MM. LOUSTE et P. VANBOCKSTAEL). *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.* 12 mai 1927, p. 329 et *Procès-verbal* du 9 juin 1927, p. 376.

Accidents locaux graves à tendance sphacélique, provoqués par une injection intra-musculaire d'un sel insoluble de bismuth (En collaboration avec MM. LOUSTE et P. VANBOCKSTAEL). *Bull. Soc. fr. Dermat et Syphil.* 12 mai 1927, p. 330.

Ulcérations phagédéniques de la verge. Discussion diagnostique et pathogénique (En collaboration avec MM. LOUSTE et P. VANBOCKSTAEL). *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.* 12 mai 1927, p. 330.

Hémorragies des muqueuses utérine et pituitaire consécutives à trois injections d'une faible dose de novarsénobenzol (En

collaboration avec MM. LOUSTE et P. VANBOCKSTAEI) *Bull. Soc. fr. Dermatol. et Syphil.* 9 juin 1927 p. 404.

Purpura simplex à évolution chronique des membres inférieurs (En collaboration avec MM. LOUSTE, CAILLAU et VANBOCKSTAEI). *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.* 9 juin 1927, p. 407.

Eléphantiasis de la jambe de nature tuberculeuse (En collaboration avec MM. LOUSTE, LÉVY-FRANCKEL et VANBOCKSTAEI). *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.* 7 juillet 1927, p. 441.

Sur un cas de syndrome psycho-anémique, guérison par les transfusions et la méthode de Whipple (En collaboration avec M. P. EMILE-WEIL). *Société Médicale des Hôpitaux*, 1928, p. 975.

Contribution à l'étude des désordres mentaux au cours de l'anémie pernicieuse : les syndromes psycho-anémiques (En collaboration avec M. P. EMILE-WEIL (*Presse Médicale*, 1928, 28 juillet, n° 60).

Stades précoces de la leucémie lymphatique. Difficultés du diagnostic (En collaboration avec M. P. EMILE-WEIL). *Société Médicale des Hôpitaux*, 1928, p. 1548.

Un cas de pléthore avec polyglobulie, étudié au point de vue biologique et anatomo-pathologique (En collaboration avec M. P. EMILE-WEIL). *Le Sang*, 1929. Tome III, n° 6.

De la Pneumotyphoïde (En collaboration avec M. Ch. ACHARD). *Sous presse*.

Analyses hématologiques des Acta Médica Scandinavica in Le Sang, 1928-1929.

AVANT-PROPOS

Ce travail est une modeste étude d'hématologie clinique. Pendant l'année d'Internat que nous avons passée auprès de notre maître, le Dr Prosper Emile-Weil, nous nous sommes intéressé à l'étude clinique des maladies du sang. Notre Maître nous a vite convaincu que l'hématologie était une science encore à l'état embryonnaire, pleine de lacunes et d'obscurités, à laquelle la complexité des désignations histologiques, la variété des dénominations cliniques et des classifications nosologiques voulaient donner une apparence de précision. De ses causeries pleines d'attrait et d'enseignements, qui chaque matin trouvaient leur sujet dans l'examen renouvelé de nos malades, nous dégageâmes cette pensée qu'il ne faut pas aborder l'hématologie avec une méthode différente de celle qu'exige l'étude des autres branches de la médecine. Sans doute la cytologie sanguine, les finesses de l'histologie cellulaire sont loin d'être sans intérêt. Mais leur connaissance précisent scientifiquement l'acquis sans modifier les grandes lignes de nos conceptions cliniques. L'hématologie n'est pas comme trop le pensent encore, un chapitre d'histologie sanguine. C'est un domaine clinique dont il faut

aborder l'étude avec les données de l'observation, et seuls des examens approfondis et répétés joints aux précisions que la physiologie peut actuellement donner, permettront peut être de pénétrer plus avant dans la connaissance des syndromes morbides que nous offre la clinique journalière, d'en pénétrer les causes et peut-être de reconnaître les liens qui unissent des états pathologiques supposés distincts et autonomes.

Imprégné des idées de notre Maître, c'est avec le seul esprit de l'observation clinique que nous avons abordé le sujet de travail qu'il nous a fait le grand honneur de nous confier. Il nous a aidé de ses conseils, soutenu de son autorité et honoré de son amitié. Que notre Maître soit bien convaincu du prix que nous attachons à tout ce que nous avons gagné à son enseignement, qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et une preuve de notre reconnaissant et affectueux attachement.

Nos remerciements vont aussi à M. le Pr F. Parkes Weber, de l'Université de Londres qui nous a encouragé de sa sympathie. Il nous a fait le grand honneur de nous adresser ses propres travaux sur la question qui nous intéresse, de nous confier par voie épistolaire ses idées personnelles et de nous en permettre l'utilisation dans notre thèse. Nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre bien vive et respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

Les hasards de la clinique journalière nous mirent, dès le début de notre année d'étude hématologique, en présence de plusieurs cas de polyglobulies. Il s'agit là d'affections qui, mis à part leur substratum sanguin, sont assez dissemblables les unes des autres aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue évolutif, et il suffit d'interroger sur ce chapitre la plupart des traités classiques pour être convaincu des obscurités qui règnent encore sur la question. Le syndrome décrit par M. Vaquez remplit presque entièrement le cadre de la description clinique et épuise à lui seul la totalité des polyglobulies primitives. La thèse de Lutembacher en consacre l'individualité nosographique et fixe les traits cliniques, hématologiques et évolutifs de ce syndrome. Par contre son étiologie, ainsi que son mécanisme pathogénique restent inconnus. Obéissant aux suggestions de notre Maître, nous nous étions d'abord proposé d'étudier les facteurs de l'enrichissement globulaire, et d'élucider la part qui, dans la constitution des états polycythémiques, revient à des mécanismes humoraux. Nous avons été ainsi appelé à étudier complètement

des sujets atteints de polyglobulies primitives, à en analyser minutieusement le sang, non seulement dans ses éléments figurés, mais aussi dans son véhicule liquide, à faire des essais expérimentaux et à suivre longtemps les malades à la fois par la surveillance clinique et par des examens méthodiques de laboratoire.

Au cours de ces recherches qui — il faut l'avouer — ne nous ménagèrent ni les difficultés ni les déceptions, il nous fut tout d'abord donné de constater qu'un certain nombre de polyglobulies dites primitives ne présentent pas les caractères cliniques et hématologiques typiquement attribués par M. Vaquez au syndrome de l'érythrémie.

Vouloir, alors par besoin de simplification, rattacher à l'érythrémie des cas de polyglobulies anormales, et faire de celles-ci des formes cliniques particulières de celle-là serait nuire à la précision de la conception clinique et contribuer à estomper la netteté du cadre d'une description magistrale.

Selon nous, la polyglobulie est *un syndrome*, au même titre que l'anémie. L'analyse clinique, bien plus que l'analyse hématologique, peut en faire ressortir les aspects variés. C'est comme contribution première à ce travail de démembrement qu'il faut concevoir notre thèse.

La surveillance suivie que nous avons pu faire d'un de ces cas de polyglobulie classiquement atypique, nous fit découvrir son terme évolutif, à savoir sa transformation en leucémie myélogène typique, évolution au premier abord paradoxale et inhabituelle si l'on s'en rapporte aux descriptions livresques.

Le cas, d'une netteté quasi expérimentale, mérite qu'on s'y arrête. Outre l'intérêt doctrinal qu'il présente en apportant une preuve nouvelle des liens de solidarité étroits et déjà soupçonnés qui relient les manifestations diverses par lesquelles se traduisent les désordres de l'hémopoïèse, il contribue à étendre à des états polyglobuliques qu'on serait tenté de croire bénins, la note de pessimisme qui s'attache déjà au pronostic de la maladie de Vaquez, et apporte à ces réserves une explication légitime. De plus, il fait pénétrer plus avant dans la connaissance des états leucémiques qui, cliniquement nous paraissent être beaucoup plus des aboutissants que des désordres primitifs, et en met en lumière un des stades préliminaires.

Les recherches qu'à ce sujet nous avons faites dans la littérature nous ont apporté la conviction que *dans sa netteté ce cas reste unique.*

Sans doute existe-t-il des polyglobulies relatives coïncidant avec des symptômes de leucémie, mentionnées sous le nom d'érythroleucémie, mais, comme nous nous proposons de le démontrer, il ne s'agit là que d'états hybrides qui *n'apparaissent que comme l'exagération des signes de réaction myéloïde constants et banaux au cours de toute polyglobulie.*

Sans doute aussi, trouverons-nous, et dans la littérature étrangère seulement, quelques cas de polyglobulies transformées ultérieurement en leucémie. Mais ils restent exceptionnels et sont *loin d'avoir la netteté* du nôtre dans la symptomatologie et la succession de ses deux phases.

La possibilité d'une telle évolution est toutefois mentionnée dans nos traités classiques où on l'a trouvée à titre de rareté rangée dans le chapitre de l'érythro-leucémie, bien qu'initialement ce terme servit à désigner la coexistence de deux troubles sanguins et non la transformation de l'un dans l'autre.

Pour des raisons de clarté, et pour lui donner l'individualité qu'il mérite, nous préférons avec notre Maître P. Emile-Weil, désigner cet état « Polycythémie pré-leucémique ».

Dans ce travail, nous nous proposons tout d'abord de relater l'observation princeps qui en forme la base et d'en souligner les particularités.

Nous en rapprocherons ensuite les rares observations toutes publiées à l'étranger — ayant trait à ce sujet — et qui, nous y insistons encore, bien qu'ayant *une analogie évolutive complète* avec notre observation personnelle, en diffèrent cependant pour la plupart par une symptomatologie moins pure et aussi par leur étude qui est beaucoup trop imprécise. A l'aide de ces documents nous tenterons d'établir une synthèse clinique.

Dans un second chapitre, nous essaierons de démontrer que la polycythémie pré-leucémique, bien que nettement individualisée par la succession de ses étapes morbides, n'est cependant pas isolée au milieu des autres polyglobulies. Que toute polyglobulie primitive, qu'elle qu'en soit la cause et l'évolution, s'accompagne constamment d'une réaction myéloïde, fruste dans l'immense majorité des cas, parfois plus nette quand elle réalise le tableau de l'érythroleucémie : mais dans les 2

cas cette réaction myéloïde est un phénomène accessoire d'ordre banal.

La succession au contraire de polyglobulie, puis ultérieurement de leucémie crée un tableau morbide spécial, capable d'être individualisé, et qui semble devoir être beaucoup plus considéré comme un état pré-leucémique que comme le terme évolutif naturel d'une polyglobulie.

CHAPITRE I

LA POLYCYTHÉMIE PRÉ-LEUCÉMIQUE

I. — Relation d'un cas personnel. Commentaires :

Monsieur W... âgé de 50 ans, exerçant la profession de représentant de commerce vient consulter le 17 février 1928 à l'Hôpital Tenon. L'unique raison qui motive sa visite est l'existence depuis trois ans de phénomènes douloureux apparaissant par période dans les deux pieds, surtout au niveau des orteils, et qui, malgré tous essais thérapeutiques n'ont fait que s'aggraver devenant parfois intolérables au point d'entraver l'activité professionnelle du malade. Depuis leur apparition ces douleurs ont toujours présenté les mêmes caractères. Elles occupent les deux pieds, mais paraissent plus vives au pied gauche. Elles siègent surtout au niveau des talons et dans toute la longueur des orteils, surtout dans les doigts extrêmes. Ces douleurs, dès qu'elles s'installent, sont d'emblée très intenses : sensation de piqûre, de déchirement profond, sourdes et continues avec souvent des paroxysmes

dont le malade souligne l'acuité et qui rendent alors toute marche impossible. La douleur est exagérée par les mouvements des orteils, par la station debout, par la chaleur des couvertures. Au contraire le malade éprouve un réel soulagement en s'allongeant les pieds exposés à l'air hors les couvertures; et au moment de ses crises douloureuses, c'est dans cette attitude qu'il parvient à trouver le sommeil. Le malade aurait remarqué pendant ses périodes de souffrance l'apparition d'une rougeur sans gonflement au niveau des orteils atteints. Ceux-ci deviendraient chauds et ne présentent pas d'hyperpersudation.

Les douleurs des extrémités restent le symptôme primordial accusé par notre malade.

De bonne heure, il consulta à leur sujet, et en vint à essayer de multiples traitements, locaux (bains chauds, air chaud) et généraux (analgésiques variés). De toutes les thérapeutiques tentées, le malade n'en retient qu'une seule capable de lui procurer un soulagement manifeste, certain et assez durable — l'ingestion d'aspirine — un comprimé de 50 centigr. d'aspirine donnait une diminution, au début même une disparition quasi immédiate des douleurs et cela pour une période d'environ trois jours. Mais il y avait des moments où les douleurs moins nettement influencées par le médicament, nécessitaient des prises rapprochées d'analgésiques, et dans ces derniers mois, le rapprochement et l'intensité des crises douloureuses étaient pour le malade une cause de perpétuels tourments.

En dehors de ces crises douloureuses dans les orteils,

le malade ne se plaint guère que de quelques douleurs stomacales assez vagues et met volontiers ces troubles gastriques épisodiques sur le compte de la nourriture d'hôtel à laquelle l'oblige sa profession.

Rien *dans les antécédents* n'est à noter qui semble avoir un rapport quelconque avec les troubles actuels. Le malade fit une rougeole dans l'enfance, un ictère catarrhal à 7 ans. A l'âge de 30 ans il fut atteint d'une angine assez sévère avec tuméfaction des amygdales, à l'occasion de laquelle une analyse d'urine révéla une albuminurie modérée : environ 1 gr. 25 par litre.

Cette albuminurie rétrocéda assez vite après la guérison de la pharyngite, mais laissa persister pendant des mois des traces indosables d'albumine.

Le malade ne se connaît pas d'antécédents spécifiques.

Les antécédents collatéraux et héréditaires sont dénués d'intérêt : le malade est marié, n'a jamais eu d'enfants. Il a deux frères tout à fait bien portants. Ses parents vivent encore et sont tous deux en excellente santé.

A L'EXAMEN : On se trouve en présence d'un homme d'apparence vigoureux, de grande taille et d'assez forte corpulence. Il mesure 1 m. 76 et pèse 79 kg. 300 bien qu'il prétende avoir maigri dans ces derniers mois de 5 kg. On est surtout frappé par son *aspect pléthorique*. Son facies est vultueux; rouge, congestionné; les pommettes et les joues parcourues par de fines varicosités qui recouvrent le visage d'un réseau rouge violacé. Les yeux sont turgescents; les conjonctives fortement in-

jectées laissent transparaître à travers leurs vaisseaux dilatés la teinte légèrement subictérique des sclérotiques. Les lèvres sont rouge sombre, ainsi que les muqueuses buccale et pharyngée.

Le cou; les mains présentent aussi une coloration pourpre tout à fait remarquable.

Les pieds, par contre, sur lesquels l'attention est naturellement en premier lieu attirée en raison de l'anamnèse, ne présentent pas de modifications bien notables. On remarque simplement une rougeur violacée de la face externe du cinquième doigt ainsi que de l'extrémité antérieure du gros orteil, mais on est loin de retrouver là la teinte erythrémique qui frappait au niveau des régions découvertes. La peau à leur niveau est sèche et il n'y a pas de trace de sudation anormale. La température locale est plutôt basse avec refroidissement léger des extrémités. Bien que le malade prétende se trouver en période de douleurs, nous ne décelons pas cette chaleur locale dont il nous a signalé l'apparition au moment de ses crises, et nous pouvons nous assurer d'autre part que les douleurs sont purement subjectives, la pression profonde n'entraînant aucune réaction douloureuse appréciable. L'exploration de la sensibilité superficielle au niveau des orteils ne montre aucune anomalie. L'étude de la circulation par la recherche des oscillations comparées des deux pédieuses au Pachon fournit des résultats sensiblement identiques pour les deux pieds. A droite la tension est de $19\frac{1}{2}$ - $11\frac{1}{2}$ avec indice 3. A gauche de $18\frac{1}{2}$ - $10\frac{1}{2}$ avec le même indice. Ainsi ni l'examen objectif, ni l'exploration de l'irriga-

tion et de l'innervation des extrémités ne fournissent une explication plausible aux douleurs si impressionnantes qu'il accuse.

L'EXAMEN SOMATIQUE révèle assez peu de chose :

Le cœur est normal. Le choc de la pointe, énergique, se perçoit dans le 5^e espace, sur la ligne mamelonnaire.

Le premier bruit, à l'apex, est intense, bien frappé ; le second, à la base légèrement claqué.

Le pouls est plein, bien frappé, bat régulièrement à 80 par minutes.

La tension artérielle est de Mx. 19-Mn. 11 (Vaquez).

La radio montre : cœur normal, une aorte tout à fait saine.

L'EXAMEN DES POUMONS donne des résultats normaux :

Le TUBE DIGESTIF paraît indemne, mis à part les quelques signes dyspeptiques accusés par le malade. Une radioscopie de l'estomac, faite il y a 8 mois, avait d'ailleurs montré un organe parfaitement normal.

Le foie : présente ses dimensions normales : son bord supérieur est percevable au niveau du 4^e espace droit. Sa limite inférieure ne déborde pas le rebord costal.

La rate : n'est ni percevable, ni palpable.

LES URINES : ne renferment ni sucre, ni albumine.

Le SYSTÈME NERVEUX est normal. Les réflexes tendineux et cutanés existent et sont d'intensité normale.

On ne note pas de troubles sensoriels. Les pupilles sont égales et réagissent bien à la lumière.

On ne relève pas davantage *de stigmates de spécificité*. Pas de plaques de leucoplasie. Aucune malformation

faisant soupçonner la syphilis héréditaire. Les réactions de Wassermann, de Hecht et de Jacobsthal donnent toutes trois un résultat négatif.

En somme, on se trouve en présence, au premier examen, d'un malade se plaignant essentiellement de douleurs lancinantes dans les orteils, survenant par crises souvent très intenses, seulement calmées par le décubitus horizontal et nettement soulagées par l'aspirine. L'examen viscéral ne donna pas l'explication des troubles accusés par le malade, mais son aspect pléthorique et congestif fit songer à la possibilité d'une polyglobulie et rattacher alors les troubles subjectifs à des douleurs osseuses.

Un premier examen de sang, pratiqué le 17 février, donnait une confirmation à ce diagnostic par les résultats suivants :

Numération globulaire :

Globules rouges . . .	6.630.000
Globules blancs. . .	15.600
Hémoglobine % . . .	125 (Gowers)
Valeur globulaire. . .	0.94

Hématoblastes : 390.000 par cm.

Equilibre hémoleucocytaire

Polynucléaires neutrophiles...	77,5 %
» éosinophiles ...	1,5
» basophile.....	1
Moyens mononucléaires.....	12
Lymphocytes.....	4
Grand mononucléaire.....	1
Formes de transition.....	3

Présence de très rare hématies granuleuses (2 ou 3 dans toute la lame).

Temps de saignement : 6 minutes.

Temps de coagulation : 19 minutes dans les 2 tubes. Le caillot est irrétractile sans sédimentation. En flacon d'Ehrlenmeyer le sang recueilli n'était pas encore coagulé le lendemain matin.

Signe du lacet : positif.

Viscosité : (appareil de Hess)

sang total..... 7,4

sérum..... 1,8

Cholémie : (appareil Fouchet) sérum un peu jaune d'or, cholémie à 1/40.000.

Devant ces faits, le diagnostic de pléthore polyglobulique peut être posé avec certitude. Il s'agit ici d'une variété de polyglobulie primitive, caractérisée par l'érythrose du visage et des extrémités, l'existence de douleurs osseuses à allure névralgique dans les extrémités, et un chiffre d'hématies hautement supérieur à la normale. Mais ni l'aspect des téguments, ni l'examen du fond d'œil — (qui était négatif) — ni la recherche de la splénomégalie — (qui manquait) — n'autorisent à rattacher ce cas à la maladie de Vaquez, et pas davantage à la considérer comme une forme anormale, atypique de l'érythrémie.

On prescrivit au malade de petite soustractions sanguines à raison d'une par semaine ; on continua de soulager les douleurs osseuses par l'aspirine, et surtout l'on conseilla un traitement radiothérapique qui —

à ce moment — fut appliqué sur la région splénique.

A partir de cette époque, le malade fut suivi à la fois par le docteur Belot qui dirigeait le traitement dans le Service d'électro-radiothérapie de l'Hôpital Saint-Louis, et par nous-même qui continuâmes à poursuivre l'étude hématologique.

Le 5 mars 1928 : L'examen de sang fournit les résultats suivants :

Numération :

Gl. R.....	7.850.000
Hémogl.	130 %
Gl. Bl.....	11.400
Val. glob.....	0.80

Formule :

Poly-neutros ..	72
éosinos... .	5
baso	1
Moyens monos	17
Grands monos.	4
Lymphocyte...	1

Le 12 mars : Le malade revient nous trouver se plaignant toujours des mêmes troubles douloureux dans les membres inférieurs.

Il présentait le même aspect congestif, mais moindre. Les lèvres étaient plutôt moins rutilantes.

Son cœur et ses poumons restaient normaux. Pas la moindre dyspnée. La tension artérielle se maintenait à 17-10. Le pouls à 80. On ne trouvait pas plus qu'au premier jour de gros foie ni de grosse rate. L'examen

des urines était négatif. Le malade continuait d'être soulagé par l'aspirine qui donnait toujours une cédation de 3 jours. Un *nouvel examen de sang* fut pratiqué.

Le 19 mars 1928 :

Gl. R.....	7.580.000
Hb.....	130 %
Gl. Bl.....	9.000
V. G.....	0.80

Formule :

Poly-neutros..	74
éosino...	1
Moyens monos	11
Lymphocytes..	2
Grands monos.	12

L'examen de la lame montrait l'existence de quelques hématies basophiles.

A ce moment, on adjoignit au traitement déjà prescrit le bicarbonate de soude, à la dose de 5 cuillerées à café par jour. L'influence déglobulisante des alcalins étant déjà depuis longtemps connue, et les bons effets de cette thérapeutique dans des cas de polyglobulie ayant de nouveau été récemment signalée par M. Schuermans (1).

Le 28 mars : Le malade avait été soumis à 5 séances de radiothérapie chacune d'elles laissait pour un temps une impression de profonde lassitude. Mais aucun ré-

(1) SCHUERMANS. — Effet du bicarbonate dans 4 cas de polyglobulie
Le Scalpel, 23 janvier 1926.

sultat appréciable n'était constaté ni sur l'aspect du malade, ni sur sa tendance aux bouffées congestives, ni sur ses accidents douloureux. Son poids se maintenait à 78 kg. 300.

On décida à ce moment d'interrompre temporairement le traitement par les rayons, mais de continuer bicarbonate de soude, aspirine et saignées.

Jusqu'au début de mai, le traitement resta inchangé et pendant cette période, les examens hématologiques que nous fîmes donnèrent les résultats suivants, assez peu différents les uns des autres.

9 avril 1928 :

Gl. R.....	7.000.000
Hb.....	120 %
Gl. Bl.....	8.700
V. G.....	0.80
Poly-neutros...	72
éosinos...	1
Moyens monos	19
Grands monos	5
Lymphocytes.	3

Etat général stationnaire. Quelques hématies basophiles.

23 avril :

Gl. R.....	6.350.000
Hb.....	120 %
V. G.....	0.90
Gl. Bl.	8.000

Poly-neutros .	65
éosinos ..	3
baso	1
Moyens monos	19
Grands monos	6
Lymphocytes.	6

Etat général stationnaire. Poids 77 kg. 300.

7 mai :

Gl. R	6.600.000
Hb	110 %
Gl. Bl.....	7.800
Poly-neutros..	38
éosinos...	5
baso	1
Moyens monos	5
Grands monos	7
Lymphocytes.	4

L'état général restait encore inchangé. Pendant les mois de mai puis de juin le malade fut soumis de nouveau au traitement radiothérapique et pendant ce temps subit 2 séries de chacune 3 séances d'irradiations à 3 jours d'intervalle. Au cours de ces séances l'irradiation fut partagée entre la rate (500 R.) le foie (500 R.) et les épiphyses tibiales et fémorales (1000 R.).

A la fin de ces 2 séries, le malade, qui les avait fort bien supportées n'en ressentait aucune amélioration appréciable. Objectivement son état demeurait aussi sans changement.

L'examen de sang pratiqué

Le 9 juillet 1928 donnait les chiffres suivants :

Gl. R	7.280.000
Hb	115 %
Gl. Bl	9.400
V. G	0.78
Poly-neutros..	83,5
éosino....	0.5
baso.....	1.5
Moyens monos	11
Grand mono..	1
Myélo neutro .	0.5
baso	0.5
Transition	1,5

A noter donc ici l'apparition pour la première fois de quelques myélocytes dans la formule sanguine.

A partir de fin juin : le malade abandonne tout traitement, en ne conservant que l'aspirine qui continuait de lui procurer des soulagements, de durée plus longue même qu'au début de l'affection (1 semaine). Il partit se reposer à la campagne et nous ne le revîmes que vers la fin du mois d'octobre.

Pendant toute cette première phase d'étude suivie et de traitement, nos *recherches hématologiques* ne se sont pas bornées à de simples numérations globulaires. Nous avons étudié la cytologie des hématies de notre malade ; nous avons tenté de préciser les caractères physico-chimiques de leur véhicule plasmatique, et nous nous sommes livré à quelques essais expérimentaux. Ces examens ont été faits à des dates assez diffé-

rentes. Leurs résultats restèrent néanmoins dans l'ensemble assez similaires, pour qu'il soit inutile de les indiquer tous. Bien qu'ils ne puissent jeter grande clarté sur le mécanisme de la polyglobulie, nous les indiquerons cependant, afin de rendre complète l'observation intéressante de notre malade.

Etude qualitative des hématies : Les hématies n'ont pas leurs caractères normaux, mais présentent des inégalités de taille avec tendance à la mégaloctose, quelques minimes altérations de formes et une affinité tinctoriale basique manifeste.

A certains examens, nous pûmes trouver un petit nombre d'hématies nettement basophiles. A une période tardive le sang renfermait des hématies nucléées dans la proportion de 2 %. D'une façon constante, l'examen après coloration vitale montra la présence d'erythrocytes ponctués.

La mesure de *la vitesse de sédimentation* (due à l'obligeance du Dr Walton (de Birmingham)) est normale : 4 mm.-heure.

Etude qualitative de plasma : Pendant toute la phase de polycythémie l'altération majeure fut l'absence à peu près complète de rétractilité du caillot.

Plus de 24 heures après la saignée le sang formait encore une gelée tremblotante d'où n'exsudait qu'une quantité minime et difficilement prélevable de sérum. A plusieurs reprises ce sérum présentait un certain degré d'hémolyse.

La viscosité du sang total est nettement accrue : 7 à 7,4 en moyenne. Mais plasma et sérum présentent leur indice normal : respectivement 2 et 1,5.

L'épreuve de *la résistance globulaire* donne des chiffres normaux :

$H^1 = 0,5$; $H^2 = 0,45$, $H^3 = 0,35$ (hématies déplasmatisées).

Le rapport $\frac{\text{phasma}}{\text{globules}}$ est de $\frac{43}{57}$, c'est-à-dire un peu faible par rapport à la normale $= \frac{52}{68}$.

La quantité totale des protéines sanguines est de 91 gr. 40.

Le rapport $\frac{\text{chlore plasmatique}}{\text{chlore globulaire}} = \frac{3,62}{1,95} = 0,53$

La réserve alcaline = 51,2 — chiffre normal —

(Nous devons ces dosages à l'amabilité du Dr Laudat, chef de Laboratoire à la Faculté, à qui nous adressons nos sincères remerciements).

La recherche des substances hémopoïétiques du sérum dont la présence fréquente dans le sang des polyglobuliques fut signalée dès 1923 par notre maître P. Emile-Weil, pratiquée à 2 reprises différentes par l'injection sous-cutanée de 10 cm³ de sérum au lapin, fut dans ce cas particulier complètement négative.

Nous ne ferons que signaler les autres recherches que nous avons pu faire et qui donnèrent des résultats sensiblement normaux : dosage d'urée : 0,22 ; glycémie : 0.85 ; cholestérol : 2 gr. 17 par litre.

Le malade se présenta de nouveau à notre examen le 22 octobre 1928. L'interrogatoire permettait de préciser que depuis le départ à la campagne, sa santé était restée satisfaisante ; toute sensation de fatigue avait disparu ; il ne souffrait plus de l'estomac ; n'accusait pas de dyspnée et avait recouvré un sommeil calme. De temps en temps cependant il avait encore éprouvé des sensations douloureuses dans les orteils que l'aspirine avait calmées plus vite et pour plus longtemps, mais les crises s'en étaient espacées et depuis un mois n'étaient pas reparues. Un examen de sang sommaire fut fait à

ce moment qui révélait que *la polyglobulie avait disparu* et que les désordres sanguins s'étaient amendés : Le chiffre des hématies était *retombés à 5.300.000* ; il y avait 110 % d'hémoglobine, 8.200 globules blancs.

L'*examen somatique* ne révélait aucun trouble appréciable : Cœur parfait, battant à 72 pulsations. Tension artérielle 17/9.

Poumons normaux. Système nerveux normal.

On ne trouvait toujours ni gros foie ni grosse rate.

L'aspect général était plutôt amélioré. Le malade se sentait bien, vaquait avec entrain à ses occupations. Son poids était remonté à 83 kg. 900 ; son teint encore coloré n'avait plus l'aspect « tomate » du début ; les conjonctives n'étaient plus injectées, les lèvres avaient repris une coloration à peu près normale. Bref, notre malade n'avait plus l'aspect du « pléthorique congestif » que nous lui avions connu.

Les urines normales ne renfermaient ni sucre, ni albumine.

A partir de ce moment, le malade qui ne souffrait plus, se considéra comme guéri et ne se soumit plus qu'à intervalles assez éloignés à notre examen.

Les examens hématologiques que nous fîmes consacrèrent d'ailleurs la parfaite guérison de sa polyglobulie.

Le 29 novembre 1929 :

Gl. R	5.540.000
Hb	100 %
Gl. BL	9.200

La formule était redevenue normale, mais les hématies conservaient encore pour la plupart les altérations déjà observées au cours de la période polycythémique.

Le 9 mars 1929 : le nombre des globules rouges se maintenait toujours à 5.000.000, les globules blancs à 7.000 ; l'hémoglobine, au Gowers était de 95 %. La formule hémoleucocytaire était normale et ne montrait aucune forme atypique de cellules.

De mai à octobre : le malade continua de se bien porter de vaquer comme à l'ordinaire à ses occupations sans en ressentir le moindre trouble. Les douleurs osseuses des extrémités n'étaient pas reparues, les digestions étaient régulières, le sommeil normal. Le teint gardait la teinte colorée sans excès qu'il avait recouvré depuis le début de l'amélioration. Le malade ne présentait plus de bouffées congestives, et se trouva entièrement satisfait de sa santé. Les formules sanguines restaient normales.

C'est dans ces conditions qu'il revint nous trouver le 26 octobre 29. Son état, selon lui, continuait d'être satisfaisant mais il voulait comme à l'ordinaire se soumettre à l'examen afin de se voir confirmer le maintien de son amélioration.

Cliniquement : le malade continue de donner toutes les apparences de la guérison.

L'examen somatique confirme cette impression ; le foie est normal. La rate n'est toujours ni palpable, ni percutable. Le cœur normal avec un pouls à 80 et une tension à 14,5-10 (Vaquez). Les poumons, le rein, le système nerveux fonctionnent normalement,

C'est dans ces conditions que nous fîmes un examen de sang, qui, contrairement à toutes nos présomptions vint détruire notre optimisme et bouleversa notre diagnostic et notre pronostic.

Les globules rouges se maintenaient toujours à la normale : avec 5. 04.0000 hématies, et à 100 % d'hémoglobine, mais les globules blancs, d'emblée, atteignaient le chiffre colossal de 265.400.

Un étalement sur lame donnait la formule suivante :

Poly-neutros	51 %
baso	1 »
éosinos	2 »
Moyens monos . . .	4 »
Myélo-neutros	41 »
Lympho	1 »
Hématies nucléées	2 »

Cet examen ne laisse subsister aucun doute sur la nature du désordre sanguin actuel, et permet d'affirmer chez notre malade l'existence d'une *leucémie myélogène* des plus indiscutables. Un nouvel examen pratiqué au début de novembre 29, fournit exactement les mêmes résultats hématologiques. Nous pûmes aussi nous assurer qu'à ce moment le malade ne présentait toujours pas de gros foie ni de splénomégalie, et pas davantage de tuméfaction ganglionnaire.

Le 28 décembre 1929 : Un nouvel examen montre la situation inchangée :

Examen de sang :

Gl. R.	4.940.000
Gl. Bl.	227.200
Hémoglobine .	100 %

Formule :

Poly-neutros.....	53 %
basos.....	3 »
éosinos.....	3 »
Moyens Monos ...	3 »
Lymphocytes.....	2 »
Transit.....	1 »
Myélos neutros ...	28 »
baso	1 »
éosino.....	1 »
Hématies nucléées	2 »

L'examen clinique bientôt montra une rate nettement augmentée de volume, palpable au moment de l'inspiration sous le rebord costal.

A partir de ce moment, le malade continua de se comporter comme un leucémique. Sa rate augmenta assez vite de volume, et, le mois suivant, forma une masse volumineuse, ferme et lisse, emplissant une grande partie de la moitié gauche de l'abdomen. Le foie garda ses dimensions antérieures. On ne put noter d'adénopathies. La formule sanguine resta inchangée et montra une anémie légère, avec une myélocytose de 30 %.

L'évolution de la maladie — qui d'ailleurs se poursuit encore à l'heure actuelle — est celle qu'il est habituel d'observer dans les leucémies myéloïdes, et en comporte le pronostic à plus ou moins brève échéance si inexorablement fatal.

Commentaires

L'affection dont nous venons de décrire l'évolution se présente donc comme une scène en deux épisodes.

La maladie, au début, revêt en tous points les caractères dévolus aux polyglobulies primitives non érythrémiqnes et sur lesquels nous reviendrons dans notre essai de synthèse clinique. C'est la *phase polycythémique*, dont la durée est vraisemblablement fort longue. Dans notre cas, nous pûmes saisir cette phase pendant près de dix mois, mais si l'on tient compte de la date de début des premiers phénomènes douloureux alors inexpliqués, il est nécessaire d'admettre que pendant plusieurs années — près de 4 ans — la maladie ne s'est révélée que sous le simple masque d'une pléthore polyglobulique.

A la « *phase rouge* » succéda une courte *période de guérison* apparente. Bien qu'on puisse discuter l'influence jouée dans cette rémission par le traitement radiothérapique — et nous verrons qu'elle est douteuse puisqu'on voit dans certains cas la même cédation survenir en l'absence de toute thérapeutique — elle n'en existe pas moins et pourrait sans examen de sang approfondi et sans la connaissance d'une telle possibilité faire admettre à tort une guérison et porter trop à la légère un pronostic de sécurité.

L'évolution ultérieure, l'éclosion assez soudaine de la *phase leucémique* « *phase blanche* » réalise le tableau bien connu de la leucémie myélogène, sans par-

ticularités nettement distinctives. La possibilité d'une telle éventualité suffit à assombrir dans une large mesure le pronostic d'une polycythémie pourtant d'allure régressive et, de fait, c'est comme un leucémique que se comporte désormais le malade, avec toute l'extrême gravité qui s'attache à ce diagnostic.

Ainsi, tant au point de vue de l'intérêt clinique qu'à celui de la vérité nosographique, le syndrome précédent s'isole de la description des deux grandes affections sanguines dont l'une après l'autre chacune de ses phases tend à reproduire les traits. Elle représente une des physionomies cliniques d'un trouble morbide — d'étiologie encore inconnue — mais dont le siège médullaire explique l'expression clinique et la parenté avec des troubles du même ordre isolés ou associés. A ce titre la polycythémie pré-leucémique mérite d'être étudiée isolément à côté des réactions myélémiques qu'on observe à des degrés divers dans les polyglobulies.

II. — Historique. Définition. Etude des cas publiés

Les faits de passage de polyglobulies à leucémies, bien que considérés comme des anomalies, ne sont cependant pas totalement inconnus : Toutefois l'attention n'a guère été attirée sur ces faits que depuis la publication en 1907 du cas célèbre de Blumenthal relative à « un cas de polycythémie myélogène » et à la suite de laquelle on vit la nosologie s'enrichir d'un nouveau chapitre, celui de la « maladie de Blumenthal ». Pour ce syndrome nouvellement décrit, les auteurs proposèrent des désignations variées : *érythrémie subleucémique* (Aubertin), *panmyélopathie hyperplastique* (Askanazy), *érythro-leucémie* (Di Guglielmo), terme que nous préférons, car il a l'avantage d'être nettement compréhensif. La plupart des hématologues furent unanimes à considérer les cas de cet ordre comme des formes de passage entre les polyglobulies et les leucémies, et, dans sa thèse, Lutembacher les fait rentrer parmi les formes cliniques de l'érythrémie. A l'heure présente le chapitre de l'érythro-leucémie constitue un cadre trop vaste où l'on fait rentrer sans discrimination aucune des faits assez disparates mais où se retrouve la coexistence d'une hypergénèse portant à la fois sur les éléments rouges et blancs du tissu sanguin. Cependant,

aux points de vue clinique, évolutif et pronostique ces cas n'ont pas la même valeur. Les uns sont d'observation habituelle, sans signification spéciale, les autres sont relativement plus rares et graves. Parmi ces derniers, ceux où apparaît la précession d'une polyglobulie d'un type spécial à une leucémie méritent place à part. Ni le terme d'*érythrémie sub-leucémique*, proposé par Aubertin, ni celui d'*érythro-leucémie* ne leur conviennent. Ils supposent une coexistence et non un enchaînement de faits. Ils s'appliquent à merveille à la maladie de Blumenthal, ont l'inconvénient de dépasser la pensée quand il s'agit de désigner la simple réaction myélémique constante dans toute polyglobulie primitive, n'ont plus aucune signification dans les cas que nous étudions. Pour toutes ces raisons, on l'a vu, nous avons adopté le terme de polycythémie pré-leucémique.

Quelques cas mais *dont aucun n'a la netteté du nôtre*, en ont été rapportés dans la littérature, et à la description desquels s'attachent, en Allemagne, les noms de Rosini (1908) Hirschfeld (1912); Herxheimer (1914); Brieger et Forschbach (1922); Parrisius (1923); Daniels et von Buchem; Delhougue, Gotschlich et Froboese (1928). En Amérique, Buckmann et Minot, dans un intéressant mémoire paru en 1924 étudient les rapports de la polyglobulie et de la leucémie et rapportent des cas voisins du nôtre. En 1929, Kenneth Mc Alpin rapporte un cas qui, malgré ses particularités, rentre dans le groupe de la polycythémie préleucémique. Signalons enfin la monographie de Parkes Weber, de Londres (1921) le travail de P. Weber et Bode (1929) qui donnent au

chapitre de l'érythroleucémie droit de cité dans la littérature, en détaillent les composants, et contribuent ainsi à ordonner un des points obscurs de la pathologie sanguine.

Nous commencerons par appuyer l'étude de notre observation inédite de polycythémie pré-leucémique par l'exposé aussi complet et aussi succinct que possible en suivant l'ordre historique des faits rapportés dans la littérature.

Exposé des observations recueillies dans la littérature

Obs. I, ROSIN (1908). — *Polycythémie avec splénomégalie, Rémission. Développement d'une subleucémie myélogène.*

Femme de 52 ans. Se plaint depuis 5 ans de congestion céphalique avec crises de vertiges, bourdonnements d'oreille bouffées de chaleur avec rougeur de la face et sensation de cuisson oculaire. Souffre de scotome scintillant et de sévères crises de migraine. Crises prolongées de palpitations durant des heures. Cette année eut trois crises de colique néphrétique gauche, calmées seulement par la morphine, et suivies du rejet d'une abondante quantité de sable urinaire. Jusqu'à présent, la malade fut soignée par le Dr F. Muller qui, sur l'examen du sang (Gl. R. = 10.000.000 et la découverte d'une splénomégalie, diagnostiqua une polyglobulie. Les prescriptions furent seulement hygiéno-diététiques, et la lithiase fut traitée à Carlsbad.

A l'examen : Malade un peu amaigrie, peau et muqueuse gengivo-buccale légèrement cyanosées, conjonctives légèrement injectées, foie augmenté de volume dépassant le re-

bord costal à bord mousse et sensible à la palpation, rate grosse dépassant l'ombilic 27×16 cm. à surface lisse, régulière, et incisure splénique nettement reconnaissable. Reins: gros et palpables; cœur: un peu dilaté; pouls bat à 88, assez mou.

Poumons: normaux; urines: traces légères d'albumine.

Sang: 3.500 000 gr., chiffre trouvé à 2 reprises.

Gl. Bl.: 48.000 et 52.000. Poly-neutrophiles 80 %, eosinophiles 12 %, lympho 2 %, mononucléaires granuleux 6 %.

Rosin conclut dans ce cas, que les mononucléaires granuleux doivent être considérés comme des myélocytes jeunes et que devant l'étalement de sang on serait tenté de poser le diagnostic de leucémie si l'histoire antérieure eut été différente. Mais ici, une polycythémie avait précédé le bouleversement sanguin actuel de plusieurs années. L'étape dernière est marquée par une complète rémission de la polycythémie, voire même une anémie légère, et une leucocytose avec un certain pourcentage de cellules jeunes étroitement apparentées aux myélocytes et aux myéloblastes.

Obs. II HEDINIUS (1914). — *Polycythémie avec polynucléose et réaction myélémique atténuée. Traitement: Radiothérapie et benzol. Baisse des hématies: augmentation de leucocytes à 124.000 avec myélocytes. A l'autopsie; viscères leucémiques.*

Femme de 65 ans, qui fut suivie du 5 février 1912 au 20 novembre 1914. Bien portante jusqu'à l'âge de 40 ans. A cette époque: ménopause. A 50 ans fait une typhoïde. En 1907, après avulsion dentaire, présente une importante hémorragie. A ce moment elle remarque l'existence d'une tumeur de l'hypochondre gauche, et se met à souffrir de céphalée, de vertiges. La cyanose du visage apparaît. En 1908, elle fait des accidents de tuberculose pulmonaire.

Examen (5 février 1912). Malade d'aspect chétif. Poids:

50 kg. Température subnormale. Les téguments du visage, du cou, du thorax sont rouges. Transpirations profuses. Rien à l'auscultation du cœur, si ce n'est une accentuation du 2° bruit aortique. Au poumon, signes manifestes de bacillose d'un sommet. Foie : gros, à bord inférieur mou et palpable. Rate augmentée de volume. Elle dépasse à droite la ligne médiane et atteint la crête iliaque. Urines : présence d'albumine, de quelques globules rouges et de cylindres.

Le tibia et le sternum sont sensibles à la percussion.

Sang : Février 1912 : Gl. R. : 6.500.000, Hb. 110 % ; Gl. Bl. 42.000 ; Polys, 79, éosino 1, baso 1, lymphos, 2,5, moy. monos 11,5, myélocytes 5.

1913 : Gl. R. 5.980.000, Hb 109 %. Gl. Bl. 29.800. Poly 81, éosinos 5, baso 1,5 : lymphos 3 ; moy. monos 4 ; grands monos 2,5 : myélocytes 3.

1914 : Gl. R. 6.440.000 ; Hb 96 %. Gl. Bl. 11.280, formule : polys 77 : éosinos 8 ; basos 2 ; lymphos 6 ; moyens monos 3 ; grands monos 3 ; myélocytes 7.

La malade reçut un traitement radiothérapique sur la rate et les os longs en février (9 séances) et les globules rouges tombèrent de 42.000 à 21.000 en octobre. Après la 4^e séance de Rayons, les Gl. Bl. augmentèrent à 124.800 et plus tard retombèrent à 10.000 après la 8^e ou 9^e irradiation,

Les gl. rouges étaient à 6.500 avant le traitement radiothérapique et montèrent à 11.540.000 après la 9^e séance. On arrêta le traitement et ils tombèrent à 6 000.000.

Ultérieurement, on essaya le benzol (1,5 mmg) par jour pendant 12 jours. Les Gl. R. montèrent de 6.000.000 à 10.200.000 et les Gl. Bl. augmentèrent de 29.800 à 54.600 avec des myélocytes constamment présents.

Du printemps 1913 à l'été 1914, l'état resta stationnaire, puis brusquement empira. Le foie et la rate augmentèrent considérablement, l'ascite apparut, l'albumine augmente, et la malade succomba le 30 novembre 1914.

Autopsie : (S. Hesser et Sven Lindblom). Hépato et spléno-

mégalie avec périsplénite. Rate parsemée de taches d'un cm. environ de diamètre et ressemblant à du cartilage. Elle est ferme et de couleur rouge brun. Foie gros, consistance ferme. Lésions de néphrite chronique interstitielle.

Anatomie pathologique : Dans la moelle du fémur et du sternum, identiques d'aspect : grosse infiltration de polynucléaires neutrophiles et de myélocytes. Présence d'éosinophiles et de rares basophiles. Les éosinophiles sont très nombreux. Plus de lymphocytes dans la moelle sternale que dans le fémur. Présence d'une cellule géante.

Foie et pancréas : plages myéloïdes.

Rate : D'aspect myéloïde avec infiltration importante de myélocytes, de polynucléaires, de quelques éosinophiles, rares lymphocytes et normoblastes.

Ganglions : Aspect myéloïde.

En somme. au début, la malade présente une polycythémie avec leucocytose et un pourcentage faible de myélocytes. Après traitement par rayons X et benzol, les hématies qui s'étaient élevées à 11 millions et demi, retombent à 6 millions, mais la rémission avec retour à la normale ne s'observe pas nettement. Par contre les leucocytes montent jusqu'à 124.800, puis redescendent pour se maintenir ultérieurement à 54.600, avec, dans la formule, la présence constante de myélocytes. A l'autopsie la rate et la moelle osseuse ont pris l'aspect leucémique avec une réaction leucoblastique intense faite de polynucléaires neutrophiles, de myélocytes et d'éosinophiles.

Hedinius fait suivre cette observation d'un court commentaire où il déclare que sa malade prise au début pour une érythrémique était en réalité atteinte de leucémie myéloïde, ainsi que les examens anatomo-pathologiques le prouvent. Hedinius pense que les polyglobuliques peuvent se transformer en leucémiques.

Dans leur mémoire, Hay et Evans relatent également ce cas et le rangent parmi les « cas de polycythémie se transformant en leucémie ».

Cas II bis : Herxheimer (1914) publie une observation de polycythémie ultérieurement transformée en leucémie myélogène. Nous mentionnons le fait pour être complet ; malheureusement nous n'avons pu, malgré tous nos efforts, nous procurer cette observation qui devait être rapportée ici.

Obs. III. — BRIEGER et FORSCHBACH (1922) — Polycythémie.

Retour à la normale après traitement radiothérapique. Développement brutal ultérieur d'une leucémique myélogène à évolution aiguë.

Polyglobulique âgé de 63 ans. En 1912 survint une importante aggravation des symptômes, caractérisée par l'apparition d'hypertension, une augmentation de volume du foie et de la rate. A ce moment, l'examen de sang donnait :

Gl. R.		14.000.000
Hb.		150 % (Sahli)
Gl. Bl.		10 à 13 600

Depuis 1915, le malade fut soumis à un traitement radiothérapique dirigé sur la moelle osseuse, et qui fut suivi d'excellents résultats : Les Gl. R. tombèrent à 3.300.000 avec Hb 62 %, les leucocytes s'abaissèrent pendant un certain temps à 2.200 pour remonter ensuite à 8.200 et rester à ce taux jusqu'en juillet 1920. Pendant toute cette période les examens les montrèrent normaux à tous points de vue. C'est alors qu'une récurrence se produisit avec augmentation des Gl. R. à 9.000.000 et des Gl. Bl. à 15.600. On fit alors une seconde série d'irradiations qui ramena les Gl. R. à 4.600.000

et les Gl. Bl. à 5.700 jusqu'en octobre 1920. A ce moment le sang était redevenu sensiblement normal. La formule ne montrait, mis à part quelques éléments jeunes, aucune forme anormale de globules blancs. Après cessation du traitement radiothérapique, pendant plus de 4 mois, l'état sanguin resta identique, et le sang gardait ses caractères normaux.

Puis, au bout de cette période, *brusquement*, se développa sous nos yeux, *le tableau typique d'une leucémie myéloïde* rapidement progressive. Une aggravation énorme se produisit dans l'état du malade. Les os devinrent sensibles à la percussion. Le foie et la rate se tuméfièrent, cette dernière jusqu'à devenir douloureuse par surdistension de sa capsule. Le teint se modifia et la pâleur blafarde des leucémiques vint remplacer la teinte érythrocyanotique antérieure. A la face postérieure de la cuisse droite, apparut une tuméfaction douloureuse qu'on put considérer comme relevant d'une thrombose. La fièvre s'alluma ; puis de fortes hémorragies apparurent. Des lésions leucémiques du fond d'œil se développèrent rapidement, et l'examen ophtalmoscopique révéla à ce niveau des foyers leucémiques et de petites hémorragies.

A ce moment : *Examen de sang* donne :

Temps de saignement (Duke) : 12 minutes ;

Temps de coagulation : 11 à 15 minutes ;

Bonne rétractilité du caillot.

Numération : Gl. R. tombèrent en un mois et demi de 3.800.000 à 1.670.000 ; Gl. Bl. montèrent de 90.000 à 255.200.

L'examen d'urine ne montre pas d'urobiline, mais la présence d'albumine et de beaucoup de cristaux d'urates.

L'état général s'aggrava rapidement, une asthénie progressive s'empara du malade qui mourut en quelques semaines. L'autorisation d'autopsier fut refusée.

Les auteurs soulignent l'intérêt de ce cas où l'on voit l'érythropoïèse exagérée du début entièrement « déplacée »,

remplacée par une hyperleucopoïèse, et rapprochent le cas des observations analogues faites par Rencki après splénectomie et Hirschfeld après irradiation splénique.

Dans cette observation, en outre, le tableau leucémique fut particulièrement rapide et sévère. Il est manifestement caractérisé par l'hépatomegaly et la splénomégaly, l'existence de lésions leucémiques du fond d'œil, un tableau sanguin typique et l'apparition de fortes hémorragies.

Formule : Les auteurs, sans donner de pourcentage, donnent les précisions suivantes : La majorité des leucocytes est représentée par des éléments qui avec leur noyau délicatement réticulé et leur gros nucléole correspondent aux *macrolymphoïdocytes* de Pappenheim, aux *myéloblastes* de Nøegeli. Ils ne donnent aucune réaction oxydasique et se montrent agranuleux après coloration par les triacides. On trouve en outre quelques éléments lymphocytaires, puis des promyélocytes, des myélocytes plus rares, des métamyélocytes et des formes jeunes.

On trouve donc dans cette formule, non pas seulement des éléments de type primitifs, mais encore et surtout des *myéloblastes pathologiques* (Nøegeli) dont l'aspect reflète une perversion de la leucopoïèse.

Obs. IV. — PENDERGRASS et PANCOAST (1922). — *Polycythémie avec polynucléose. Rémission spontanée de la polycythémie et constitution d'un état de subleucémie myéloène. Traitement radiothérapique.*

Homme de 60 ans, entrepreneur, entre le 3 décembre 1917.

Son histoire remonte au début de 1916, époque où il vit son médecin pour une crise d'enrouement qui durait déjà depuis plusieurs semaines.

Antécédents familiaux : Père mort à 48 ans de tuberculose. A part cela rien d'intéressant à relever.

Antécédents personnels : A fait les maladies d'enfance habituelles sauf la scarlatine ; crises fréquentes de laryngite mais peu graves.

Le malade se plaint de transpiration facile survenant à l'occasion du plus petit effort ou dès que la température extérieure s'élève un peu, et cela depuis une vingtaine d'années. Surtout il a remarqué depuis déjà un certain temps se produire un déjettement de ses fausses côtes gauches, et cette déformation n'a fait que s'accroître depuis qu'elle fut constatée pour la première fois. Tout au début, le malade n'avait eu l'attention attirée sur cette région que par la gêne douloureuse que lui causaient les cahots quand il était enfant et qu'il montait à cheval. A plusieurs reprises s'est plaint de douleurs dans les genoux et les chevilles.

Examen (Dr J. W. Crumbaugh). Poids : 225 livres, malade pléthorique d'aspect hyperhémique ; les lèvres sont quelque peu cyanosées, ainsi que les muqueuses linguale et pharyngée. Au fond de la gorge on voit quelques caillots de sang mêlés à du mucus.

Examen des poumons et du cœur complètement négatif.

Abdomen : Surtout grosse rate qui descend vers le pelvis et déborde à droite l'ombilic. A son bord antérieur on sent les incisures normales.

Examen oculaire : rien d'anormal.

Examen laryngologique : épaissement des cordes vocales.

Examen radiologique : Après repas et lavement opaque, on voit l'estomac refoulé en haut et à droite, le côlon descendant et le transverse refoulés en bas et à droite par une volumineuse masse qui correspond à la splénomégalie.

En somme, à l'entrée, une grosse rate chez un malade d'aspect pléthorique, et c'est tout.

Interrogé sur cette splénomégalie, le malade déclare n'avoir jamais fait de paludisme, bien qu'il fut né et ait vécu un certain temps dans une région infestée par l'héma-

tozoaire. Un examen de sang qui avait été fait précocement, le 29 juin 1916, n'avait rien donné pour le diagnostic :

Gl. R. = 5.200.000 ; Hb = 90 % ; Gl. Bl. = 7 200. Poly neutros 85, éosino 1 ; lymphocytes 7 ; grands monos = 3, et f. de transition 2 %. Normoblastes 3 pour 500 éléments.

Temps de coagulation : 5 et 7 minutes.

La tension artérielle était de : Mx. 13,5, Mn. 9. Le Wassermann négatif.

Pendant près d'un an, le malade ne se plaignit de rien sauf de la gêne causée par sa masse splénique et de ses transpirations faciles et profuses. L'appétit, les digestions et les fonctions intestinales étaient bonnes. En août 1917, il remarqua un gonflement de la jambe et du cou de pied gauches, symptômes qui s'amendèrent par le repos et le port d'un bas élastique.

Le 10 août 1917, la numération donne Gl. R. 6.070.000 : Gl. Bl. 18.000 ; Hb. 86 %. Formule : Neutros 85, éosinos 1,6 ; grands monos 4,8. Lymphos 6,2 ; f transit. 2,2

En septembre 17, à l'occasion d'une extraction dentaire, il fait une hémorragie considérable. Le 9 octobre 17, il se fait une forte contusion de la cheville, et soixante heures après, toute la jambe gauche, la cheville et même le scrotum et l'abdomen sont le siège d'une volumineuse ecchymose. L'extrémité du membre gauche est le siège d'un gonflement considérable, de douleurs violentes, et, par place on y remarque l'existence de phlyctènes. Un examen de sang, à ce moment, a montré : Gl. R. 5.560.000, mais grosse élévation du nombre des globules blancs à 49 600. Hb. 83 %. Neutros 82, éosino 0,6 ; grands monos 4 ; lympho 11 ; transit. 1. Temps de coagulation : 4,5 et 7 minutes.

Après l'amélioration des accidents précédents d'origine traumatique le malade fit des phénomènes abdominaux avec ténésme, douleurs vives dans le bas ventre, diarrhée abondante pendant 24 heures. L'ensemble dura une dizaine de jours.

L'examen hématologique donna les mêmes résultats jusqu'au 19 novembre 17 époque à laquelle les Gl. R. montèrent à 7 millions. A ce moment Gl. Bl. 9.400 ; Hb. 90 %. Neutros 73,2 ; éosino 0,4 ; grands monos 9,4 ; lymphos 16 8 ; transit, 0,2.

C'est alors que le malade nous fut adressé pour traitement radiothérapique. Le 3 décembre 1917, premier jour de Rayons X, l'examen de sang donnait : Gl. R. 5.810.000 ; Hb. 78 % ; Gl. Bl. 45.200. Parmi ceux-ci on comptait (Pendergrass) 20 % de myélocytes.

Le malade reçut 7 séries de Rayons X sur la rate et les os longs, depuis décembre 17 jusqu'à avril 1920. Ils eurent une action limitée, les Gl. R. oscillant entre 6.950.000 et 5.350.000 ; les Gl. Bl. entre 51.800 et 7.300. Les myélocytes furent constamment présents dans la formule.

Trois ans après le traitement les Gl. R. étaient 5.000.000 ; les Gl. Bl. 17.000 avec myélocytes 5 %.

*
* *

L'auteur relate ce cas comme un exemple d'atteinte combinée des systèmes leuco et érythroblastiques. Il le classe dans un « groupe moyen » entre érythrémie et leucémie myélogène, sans pouvoir préciser. Sans doute la netteté du cas est discutable. Il nous paraît néanmoins intéressant de le rapprocher des précédents et d'en faire ressortir les particularités : 1° *Le malade est un polycythémique avec polynucléose*. Cette réaction à polynucléaire subissant d'ailleurs une poussée temporaire après la résorption d'un hématome ; 2° *la polycythémie s'est spontanément amendée* ; mais à ce moment, on pourrait compter, disent les auteurs 42.200 Gl. Bl. avec 20 % de myélocytes. Il s'était donc spontanément cons-

titué un état de subleucémie myélogène ; 3° cet état a réagi suivant le mode leucémique, c'est-à-dire favorablement aux rayons X, puisque ceux-ci abaissèrent quelque peu le nombre des hématies, et que les Gl. Bl. furent ramenés à 17.000 avec 5 % de myélocytes.

Obs. V. — MINOT et BUCKMANN (1923). *Polycythémie avec myélémie. Rémission. Développement un an plus tard d'une leucémie myélogène.*

Dans leur importante revue sur la question, Minot et Buckmann signalent ce cas observé par l'un d'eux, malheureusement sans en détailler l'observation.

Il s'agissait d'un homme présentant au début Gl. R. entre 6.500.000 et 7.500.000 et Gl. Bl. environ 20 000 dont 15 % de myélocytes.

Revu un an plus tard le malade présentait une anémie accentuée et l'examen de son sang révélait tous les signes d'une leucémie myélogène. A l'autopsie on reconnut les lésions typiques de cette affection.

Obs. VI. — PARRISIUS (1923). — *Polycythémie. Trois ans après, baisse des hématies, apparition d'une leucémie myéloïde avec splénomégalie.*

Rapport succinct d'une présentation médicale. — Le malade était d'abord polycythémique avec Gl. R. = 9.000.000 ; Gl. Bl. 1500 ; Hémogl. 135 %.

Trois ans après, un examen du sang montre la transformation manifeste en leucémie myéloïde : Gl. R. : 6.000.000 ; Gl. Bl. = 91.000 ; Hémogl. 115 %. La formule hémoleucocytaire donne parmi les leucocytes : polynucléaires neutrophiles 80 % et une proportion de 4 % de myéloblastes et de myélocytes. En même temps, l'examen révéla à ce moment une énorme tumeur splénique.

L'auteur fait à juste titre remarquer que dans son cas la splénomégalie diminua de volume sous l'influence du traitement radiothérapique, régression qu'on n'obtient habituellement pas par les rayons X sur les grosses rates simplement polycythémiques.

Obs. VII. — MINOT et BUCKMANN (1923). — *Trois cas de polycythémie. Baisse spontanée de la polyglobulie, apparition de splénomégalie, d'anémie, et d'un sang leucémique.*

Dans leur important travail sur la polyglobulie, Minot et Buckmann déclarent avoir observé 3 cas semblables, dont ils ne donnent malheureusement pas l'observation détaillée, mais qui par leur histoire évolutive, trouvent naturellement leur place dans le cadre de la polycythémie pré-leucémique. Nous laisserons parler les auteurs :

« Ces 3 cas sont tout à fait superposables. Actuellement deux des malades sont morts et l'un a pu être autopsié. Il s'agit de femmes polyglobuliques. Les numérations donnaient un chiffre d'hématies supérieur à 7 millions et fréquemment atteignant 11 millions. En outre, ces malades présentaient un certain degré de splénomégalie. Cet état dura pendant une période de 5 ans chez l'une, de 18 et 20 ans chez les deux autres, et s'accompagna de symptômes habituels de la maladie. Puis, en l'espace d'un an, le chiffre des hématies tomba chez ces 3 malades en même temps que la proportion d'hémoglobine. Les Gl. R. retombèrent à environ 5.000.000 par cmm. et l'hémoglobine (dosée par le pouvoir d'oxygénation du sang) à environ 85 %. Coïncidant avec cette chute des hématies ou la suivant de très près, la rate se mit à augmenter considérablement de volume au point de remplir à peu près tout le côté gauche de l'abdomen.

Dans le premier cas, ce changement du tableau morbide précéda la mort de 2 ans. Dans le second cas, qui fut autopsié, la chute des Gl. R. avec énorme splénomégalie dura pen-

dant 6 ans. La troisième malade présente ces mêmes symptômes depuis 2 ans. Elle vit toujours et son état de santé est relativement satisfaisant.

Dans tous ces cas, les hématies et l'hémoglobine continuèrent de baisser, bien que dans le cas le plus récent, on vit pendant quelques semaines le chiffre des hématies remonter transitoirement à 8 millions puis retomber brusquement à 3 millions.

La numération faite peu de temps avant la mort des 2 premières malades donna le chiffre d'environ 2.500.000 Gl. R. Chez la troisième, vivante, le chiffre de Gl. R. est actuellement de 3.500.000.

Mais, fait surtout important, dans tous ces cas, en même temps que se développa l'anémie, on vit dans le sang apparaître des altérations cellulaires manifestement pathologiques : Les Gl. R. présentèrent des inégalités accentuées de taille et de forme. Des microcytes apparurent quoique toujours en petit nombre. On put trouver des macrocytes de forme anormale, et de véritables mégaloctes. L'abondance de ces éléments fut telle que dans un cas, l'aspect du sang était celui d'une anémie pernicieuse typique.

La polychromatophilie était accentuée. On trouva de nombreux débris nucléaires. Des nomoblastes se chiffrèrent jusqu'à 3000 par cmm., et certains d'entre eux se montraient en division nucléaire. Avec le progrès de la maladie, on vit surgir dans le sang un nombre toujours croissant d'éléments à maturité incomplète.

Les leucocytes réalisèrent le tableau de la leucémie myélogène. — Ils augmentèrent de nombre et atteignirent le chiffre moyen de 35.000 par cmm. Toutes les variétés d'éléments myéloïdes firent leur apparition. Les lymphocytes demeurèrent toujours en très petit nombre. Il ne fut pas rare d'observer 10 % de myélocytes, parfois davantage, tandis que la proportion de myéloblastes s'éleva jusqu'à 15 %.

Pendant la phase anémique, les plaquettes oscillèrent

autour du chiffre normal. On vit apparaître des débris mégacaryocytaires et quelquefois des noyaux de mégacaryocytes.

A ce moment, toutes nos malades, entre autres signes communs, avaient un foie nettement augmenté de volume.

Dans le cas autopsié, le Dr Wolbach a fait un examen minutieux des viscères ; la maladie durait depuis 20 ans.

La rate pesait 3 kg. 200 ; elle présentait des signes remarquables de transformation myéloïde, et son aspect était celui d'une rate de leucémie myélogène.

Le foie avait également pris l'aspect d'un foie leucémique.

On trouvait des foyers analogues mais moins étendus dans le poumon, dans quelques ganglions et dans les surrénales.

La moelle osseuse présentait les stigmates d'une suractivité erythroblastique, était bourrée de myélocytes et d'éléments en voie de croissance. Abondance de mégacaryocytes ».

Obs. VIII. — T.-R. ELIOTT (rapporté par F. Parkes Weber et Bode) 1927. (Malade présenté au Congrès annuel des Médecins de Grande Bretagne et d'Irlande de mai 1925). —

Polycythémie avec splénomégalie. Evolution vers une phase d'anémie avec leucocytose et myélémie.

Cas que nous relatons pour être complet, qui s'apparente certainement avec les précédents. *mais n'a pas été assez suivi pour être jugé avec certitude.* Il concerne un homme de 50 ans qui présenta au début tous les signes d'une polylobulie typique avec splénomégalie.

En 1920 la numération avait donné Gl. R. : 12 millions et Gl. Bl. : 20.000 à 30.000.

Des myélocytes apparurent pour la première fois en fin 1923, le 8 juin 1927, le chiffre des Gl. R. est seulement de 3 millions, mais les Gl. Bl. atteignent 10.400 dont 1 % de myélocytes.

Le malade est simplement traité par des saignées répétées et la phénylhydrazine.

Le malade succomba en 1929 à l'âge de 54 ans.

A l'autopsie : Enorme rate mais où l'épreuve du bleu de prusse ne donnait pas la preuve d'une hémolyse excessive. Dans la moelle osseuse, signes d'activité érythroblastique, mais la modification primordiale portait surtout sur le tissu leucoblastique, c'est-à-dire était d'ordre leucémique. La rate, de même, présentait surtout des altérations de nature leucémique.

Obs. IX. — DANIELS et VON BUCHEM (1928). — *Polycytémie : traitement radiothérapique. Transformation secondaire en leucémie myélogène,*

Homme de 43 ans, entré le 3 décembre 1923. Deux mois et demi auparavant il avait été pris brusquement de douleurs violentes dans l'hypochondre gauche, et qui se prolongèrent pendant environ 36 heures. Deux jours après il se senti brisé, se mit à maigrir.

Peu de chose dans les antécédents : Eut en 1918 une diarrhée sanglante pendant 4 jours. Rien à signaler dans les antécédents collatéraux ou héréditaires.

A l'examen : face, lèvres de teinte rouge cyanotique, érythrose, des mains. Sclérotiques fortement injectées, conjonctives injectées et de teinte rouge clair.

Cœur normal : Tension 11,5/8 (Riva-Rocci).

Poumons : Simplement un peu de submatité en arrière et à gauche, avec, à l'auscultation quelques râles fins, crépitants et sous crépitants.

Appareil digestif : Langue saburrale. Foie augmenté de volume et consistance ferme, déborde le rebord d'un centimètre environ. La rate est très volumineuse, de consistance dure et déborde le rebord costal d'un bon travers de main.

Urines : Ni sucre, ni albumine, pas de pigments biliaires mais excès d'urobiline.

Température : Normale. Wassermann négatif.

Examen du sang : Impossibilité de faire un étalement utilisable en raison de l'extrême viscosité. On fut obligé de mêler au sang une solution citratée. Densité 1069,5 ; bilirubinémie :

$$1,6 \times \frac{1}{200.000}$$

Cholestérine : 1,7 par litre. Résistance globulaire normale.

Traitement et examens du sang : 8 octobre 23 : Gl. R. : 8.600.000, Hb 115 % ; Gl. Bl. : 21.600. Irradiations quotidiennes du 19 au 27 octobre.

27 octobre 23 : Gl. R. : 7.500.000, Hb 110 % ; Gl. Bl. : 21.500.

6 juillet 1925 : Gl. R. : 3.200.000 ; Hb 51 % ; Gl. Bl. : 164.000 ; Neutros : 56, éosino 2/3 ; baso 2/3 ; myélocytes : 41 ; myéloblaste : 1 ; lymphocyte ; 1.

Irradiations les 15-16-17 21 et 23 juillet. Présence de normoblastes.

Ultérieurement la formule se modifie peu : Les leucocytes s'élèvent jusqu'à 255.000 le 17 juillet. Par la suite le chiffre des hématies se relève à la normale (4.700.000 le 19 septembre 25) mais les Gl. Bl. restent toujours très nombreux, oscillant entre 107.000 et 152.000. La formule le 13 février 1926 est : Neutros : 32 ; éosino. : 1 ; baso : 5 ; myélocytes : 37 dont 3 éosinophiles et 9 basophiles ; myéloblastes : 12 ; lymphocytes : 9. En outre 4 cellules de Türck et 2 normoblastes pour cent leucocytes.

Autopsie : (Compte rendu du Dr Dulman).

Péritoine : Siège d'abondantes suffusions sanguines ponctiformes. Sérosité claire et sanguinolente dans la cavité péritonéale. La rate grosse et ferme, est adhérente aux organes

voisins : Poids : 3 kg. 380, adénopathies mésentériques et du hile splénique.

Thorax : Suffusions sanguines ponctiformes multiples sous le péricarde. Myocarde hypertrophié. Plèvre gauche épaissie, avec, par place présence de fausses membranes. Emphysème pulmonaire.

Examen macroscopique : *Rate* : Surface de coupe tigrée par des suffusions sanguines. Trabécules et follicules invisibles.

Coupe du fémur : Os d'aspect « pyoïde » avec moelle osseuse grise et déliquescente.

Ganglions axillaires et inguinaux : Non hypertrophiés.

Fond d'œil : Petites suffusions sanguines.

Cerveau : Suffusion sanguine de l'hémisphère gauche, effondrée dans la cavité ventriculaire.

Examen histologique : *Rate* : Présence de zones nécrotiques, et d'un abondant pigment ferrique. Disposition folliculaire nette. Le tissu splénique est difficilement colorable. On trouve beaucoup de grosses cellules qu'il est difficile d'identifier exactement mais qui présentent les plus grandes affinités avec des myélocytes.

Dans les ganglions lymphatiques : Beaucoup de grosses cellules du type myélocytaire.

Dans les ganglions du hile péricardique : dans les reins, les choroïdes oculaires, la moelle osseuse, les mêmes particularités histologiques se retrouvent, consistant essentiellement en une infiltration du viscère par des plages myélocytaires.

Le diagnostic anatomo-pathologique portait « Leucémie myéloïde : hyperplasie de la rate ; hyperplasie de la moelle osseuse ; hémorragie cérébrale ».

Obs. X. — DELHOUE, GOTSCHLICH et FROBOESE (1928). — « Polycythémie. Traitement radiothérapique ; Rémission pendant un an et demi : Ecllosion d'une leucémie myélogène à évolution aiguë.

Observation intéressante par sa longue durée, le cours de la maladie ayant pu être suivi pendant 12 ans.

A. B. Homme de 38 ans. Pas d'antécédents héréditaires à noter sauf un père gastropathe. Bien portant jusqu'à l'âge de 5 ans, époque à laquelle il fait une pneumonie gauche. Rien à noter jusqu'en 1911. A ce moment A. B... part au service militaire, et c'est au cours de cette période qu'on lui remarque pour la première fois une coloration anormalement rouge du visage et des mains. Il part au front le 8 août 1914, et le 21 août est blessé à l'épaule droite par un éclat de grenade. En octobre 1914 un de ses camarades attire son attention sur l'accentuation franche de l'érythrose anormale de son visage. La période d'hiver 14-15 se passe à peu près bien, malgré l'apparition de tremblements, et de nervosisme. En raison de son état, le malade est envoyé à la clinique médicale d'Heidelberg où le diagnostic de polycythémie est aisément porté.

En effet *Examen de sang* :

Gl. R.....	8.000.900
Hb	115 %
Gl. Bl.....	5.600
V. G.....	0.8

Formule:

Poly neutros..	74 %
Eosinos.....	4 »
Lymphocytes..	22 »

L'examen montre : cœur normal : T. A. = 13,5

» » : foie : de volume normal.

» » : rate : perceptible.

Traces d'albuminurie urinaire.

Rien autre d'anormal

Le malade sort de la clinique le 11 juillet 1915 et repart au front. En 1915, il est exclu du service armé en raison de sa polycythémie et entre au service des Postes.

Pour obtenir sa pension il se soumet de nouveau à l'examen médical le 29 octobre 1917. L'état général est resté le même que précédemment. Le malade accuse de la faiblesse générale, de la céphalée; le foie et la rate sont devenus nettement perceptibles, et la rate est dure. Dans les urines, traces d'albumine, pas de cylindres. Un examen de sang donne :

Gl. R....	9.000.000
Hb.....	125 o/o
Gl. Bl....	6.000
V. G.....	0.7

Formule :

Poly-neutros.....	70 %
éosinos.....	4 »
Monocytes.....	11 »
Lymphocytes....	15 »

Le malade quitte la clinique le 31 octobre 1917.

Le 20 décembre 1920 : Revient pour examen de sang. Accuse depuis la dernière visite un assez bon état général, accomplissant sans trop de fatigue sa tournée postale, et ne se plaignant seulement que de fortes transpirations. Son visage est vultueux. La tumeur splénique est plus aisément perceptible. Tension artérielle : Mx. 15. Traces d'albumine dans les urines. Aucune autre particularité à signaler : L'examen de sang donne :

Gl. R....	8.4000.000
Hb.....	130 o/o
Gl. Bl...	4.900
V. G	0.9

Pas de formule faite.

Le 18 juin 1925 : Entre de nouveau à la clinique, se plaignant d'être oppressé et de transpirer facilement des membres et de la poitrine.

Poly. neutros.....	83 %
éosinos.....	0,5
Mastzellen.....	0 5
Lymphocytes	14
Monocytes.....	2

Le 10-8-25 : Nouvel examen de sang :

Gl. R ...	9.200.000
Hb.....	130 %
Gl. Bl...	5.400

(Pas de formule faite).

Le 6-10-25 :

Gl. R....	5.400.000
Hb.....	70 %
Gl. Bl...	6.200

Formule :

Poly neutros.....	65 %
eosinos.....	3 »
Monocytes.....	4 »
Lymphocytes.....	28 »

Dès ce moment, le malade déclara ne plus ressentir *aucune douleur* et nettement amélioré, sortit de la clinique.

Le 15 mai 1927 : Le malade revint consulter — se déclarant atteint depuis 6 mois d'une pâleur croissante — aucune douleur n'est réapparue depuis sa dernière visite.

Il y a 6 semaines : piqure d'insecte à la main droite accompagnée d'infection et de lymphangite. Depuis ce moment il ressent des crises d'oppression durant des heures, avec palpitations, accuse une grande sensation de faiblesse, des transpirations profuses et a un sommeil agité.

A l'examen : Pâleur marquée de la peau et du visage. muqueuses décolorées, ni œdème, ni adénopathie. Pour

mons et cœur normaux. Tension art. Mx. 8.5. Mn. 6. Pouls 84. La rate déborde de 2 travers de doigt le rebord costal. Système nerveux normal. Pas de douleurs articulaires. Urines renferment traces d'albumine, pas d'urobiline. Wassermann négatif.

Examen hématologique :

Gl. R.....	2.000.000
Hb.....	36 %
Gl. Bl.....	1.600
VG	0.9

Formule :

Poly.....	42 %
Lymphocytes .	52 »
Monocytes	6 »

Pas de normoblastes ; pas de mégalocytes, mais grosse poïkilocytose et anisocytose.

Le malade prend trois fois par jour cinq centigrammes d'une préparation arsenicale.

Le 3 juillet 27 : Forte gingivorragie après nettoyage des dents, et depuis le malade accuse un profond abattement.

Le 12 juillet 27 : On lui transfuse 20 cm³ de sang, et il fait une réaction thermique jusqu'à 39°3.

Le lendemain la température est retombée à la normale, et son état relativement satisfaisant.

Le 15 juillet 27 : Seconde transfusion d'une même quantité de sang : le soir frissons, élévation de température à 40°4.

Le 16 juillet 27 : Examen de sang :

Gl. R.....	1.800.000
Hb.....	35 %
Gl. Bl.....	3.200
VG	0.9

(Pas de formule faite).

La fièvre persiste. Déchéance manifeste de l'état général.

Le 17 juillet 27 : L'examen de sang donne :

Gl. R.....	1.500.000
Hb.....	28 %
Gl. Bl.....	7.000
VG.....	0.9

Formule :

Poly neutros.....	5,5 %
Grosses cellules agranuleuses.....	87,5 %
Cellules granuleuses.....	0.5 %

Dans la préparation, on trouve de grandes et de petites cellules avec protoplasme basophile granuleux et agranuleux, avec grand noyau arrondi donnant la réaction oxydasique.

Les jours suivants : aggravation manifeste de l'état général.

Le 25 juillet : Apparition de toux : L'auscultation révèle à la base droite, en arrière, un frottement pleural. L'état général s'altère de plus en plus.

27 juillet : Le malade n'arrive plus à distinguer les objets présentés à 2 mètres devant lui et présente des hémorragies capillaires.

L'examen de sang montre :

Gl. R.....	1.210.000
Hb.....	23 %
Gl. Bl.....	23.000
VG.....	1

Formule :

Polynucléaires.....	3,5 %
Lymphocytes.....	8 »
Grandes cellules agranuleuses.....	85 »
Grandes cellules granuleuses.....	3 »
Myélocytes.....	0,5 »

Anisocytose, poïkilocytose accentuées.

Hématoblastes : 2500.

29 juillet : *Nouvel examen de sang :*

Gl. R.....	1.240.000
Gl. Bl.....	41.000

Formule :

Polynucléaires.....	3,5	%
Lymphocytes.....	6	»
Grandes cellules agranuleuses.....	86,5	»
Grandes cellules granuleuses.....	2,5	»
Myélocytes	1,5	»

3 normoblastes pour 200 leucocytes.

Mauvais état général, malade somnolent, pouls petit et rapide, fortes gingivorragies.

30 juillet : *Un dernier examen de sang donne :*

Gl. Bl.....	56.000
-------------	--------

avec la formule suivante :

Polynucléaires.....	1,5	»
Cellules agranuleuses.....	85	»
Cellules granuleuses.....	0,5	»
Myélocyte.....	1	»

La respiration devient très rapide et de plus en plus embarrassée. Le malade succombe le lendemain.

*
* *

Les auteurs concluent : « Nous saisissons le point le plus important de cette longue histoire morbide : B. est issu d'une famille bien portante. La polycythémie apparaît pour la première fois en 1915. Elle est traitée dès cette époque par les rayons X.

Peu de temps après l'irradiation, le nombre des globules rouges tombe *de 8 millions à 5 millions*.

Au début de 1927, apparaît une anémie accentuée, et en juin de la même année le sang est brusquement inondé de grandes cellules dont la parenté avec le système myéloïde et le système érythroblastique est certaine.

Cliniquement, la maladie a terminé son évolution sous la forme d'une leucémie myéloïde aiguë ».

*
* *

Anatomie pathologique : (Résumé)

L'examen montre l'abondance dans le sang prélevé dans les vaisseaux des différents viscères de cellules déjà observées dans les derniers examens de sang ; cellules volumineuses, lymphoérythroblastes et érythroblastes.

Moelle osseuse : aspect embryonnaire, pas d'augmentation des mégacaryocytes.

Rate pèse 770 gr. *ganglions lymphatiques* (minuscules) renfermant du tissu myéloïde avec tendance nette à la suractivité érythroblastique.

Foie : (poids 1910 gr.) Infiltration périportale de cellules souches, de lymphoérythroblastes et d'érythroblastes.

Reins : Mous, pâles, infiltrés de mêmes cellules érythroblastiques.

Poumons : Foyer pneumonique ; nombreuses hémorragies.

Tube digestif : Siège de multiples hémorragies sous-muqueuses et sous péritonéales. *Cœur* : hypertrophié.

Au total : Etat leucémique, mais la moelle osseuse présente ici un aspect un peu spécial, qui la rapproche de la moelle polycythémique. On a ici tous les signes d'un hyperfonctionnement à la fois sur le système éry-

thropoïétique et à un degré un peu moindre sur le système leucopoïétique (Sternberg). C'est à ce cas type que s'applique la dénomination, proposée par Askanazy de « Panmyélopathie hyperplastique ».

Obs. IX. — KENNETH R. MC. ALPIN (1929). — *Polycythémie avec splénomégalië. Traitement radiothérapique. Baisse des hématies au taux normal ; apparition d'un sang leucémique. Evolution en 3 ans. Antécédents palustres.*

Mrs A. S. femme de race blanche âgée de 57 ans, veuve : jusqu'alors toujours bien portante. Vint consulter le 11 janvier 1921 pour une augmentation de volume de son ventre progressive depuis 5 ans. Depuis 6 mois, la masse augmente et devient légèrement douloureuse. En outre se plaint d'asthénie. Un médecin consulté reconnut en cette masse une énorme rate et n'ordonna qu'un traitement médicamenteux.

Antécédents : Peu chargés. Sauf le paludisme, contracté 40 ans auparavant la malade ne peut évoquer aucune maladie grave, et affirme n'avoir jamais eue ni ictère, ni hémorragies.

Examen : Rougeur de la face et de la muqueuse buccale. On entend quelques râles disséminés dans les 2 côtés de la poitrine, et surtout de l'obscurité respiratoire à la base gauche indiscutablement due à la splénomégalië. Léger souffle systolique au cœur perceptible sur toute l'étendue de l'aire précordiale. Tension art. : Mx. 13, Mn. 8. Pas d'œdèmes des membres. Réflexes normaux.

Ventre : Modérément distendu par une masse qui apparaît être une énorme rate, lisse, unie, non sensible à la palpation, mobile à l'inspiration, et dont l'incisure est franchement perceptible. Cette masse remplit tout le côté gauche de l'abdomen et déborde à droite la ligne médiane.

Depuis le début, cette énorme rate conditionne pour une grande part la symptomatologie de l'affection. Par sa gêne mécanique elle obligea la malade à restreindre son activité. Plus tard elle devint douloureuse, au point dans les derniers temps d'obliger à la morphine. Le foie était aussi très augmenté de volume et à une période avancée de l'ascite apparut dans la cavité péritonéale. Urines : seulement traces d'albumine. La température resta normale ou subnormale pendant presque tout le cours de la maladie.

Evolution générale et traitement : Aggravation progressive mais discontinue. Pendant les 2 premières années, la malade tira bénéfice du traitement radiothérapique, mais comme le bénéfice ne fut que temporaire on cessa les rayons X. On a essayé alors le benzol à petites doses, mais au bout de très peu de temps, la malade refusa la médication. La perte de poids fut progressive de 65 kilogs poids initial, à 54 kg. poids terminal. Dans les derniers temps, l'état de la malade était lamentable. Ventre énorme, distendu par de l'ascite, et obligeant à 2 paracentèses successives qui ramenèrent 6 litres 400 de liquide. Dyspnée importante.

Emaciation terminale frisant la cachexie.

Détail du traitement radiothérapique reçu : On se proposa ici de couvrir autant de surface corporelle que possible, et en 3 séances on irradiia tout le corps. Après 6 mois, pendant lesquels 24 séances furent faites, la formule sanguine fut tellement modifiée qu'on put ralentir le traitement et mettre 4 séances pour irradier tout le corps. Au début, la malade fut traitée 2 fois par semaine, puis ultérieurement à raison d'une séance tous les 8 ou 10 jours. Ultérieurement la malade décida l'interruption du traitement. En tout 34 expositions aux rayons furent effectuées dans une période de 2 ans et 6 mois.

La dose fut d' $1/3$ à un peu moins d' $1/2$ de la dose — érythème.

Examens de sang : En raison de leur intérêt, ils méritent

d'être étudiés à part. Comme on pourra le voir sur le tableau ci-contre, à l'entrée, le nombre de leucocytes était de 17.500, mais il n'y avait aucune forme cellulaire anormale. Les premiers myélocytes n'apparurent que 2 ans plus tard, et au taux de 5 %. A ce moment il y avait 11.300 Gl. Bl. Après radiothérapie, les leucocytes tombèrent à 1500 et les myélocytes disparurent pour réapparaître un peu moins d'un an après (février 24). Ensuite, à l'exception d'un seul examen (5 juin 24) on trouva constamment des myélocytes, et le chiffre des leucocytes demeura toujours très élevé. Le chiffre le plus haut qui ait été atteint fut 96.000, et peu de jours avant la mort, on numérait 66.000 Gl. Bl. Dans le tableau, les normoblastes sont calculés par rapport à 100 leucocytes. L'hémoglobine fut dosée par la méthode de Fleisch et Miescher.

Les temps de coagulation et de saignement étaient normaux.

La résistance globulaire légèrement augmentée : début d'hémolyse dans les solutions à 0,5 % et hémolyse totale à 0,4 %. Une épreuve témoin donnait H^1 à 0,45 % et H^1 totale à 0,35 %.

Données du laboratoire :

Examen d'urine : présence d'urobiline et d'urobilinogène.

Ponction de la rate : poly neutros : 44 ; basos 54 ; myélocytes 4 ; myéloblastes 4 ; mégalocaryocyte 1 et lymphocytes 43 %. En outre pour 100 Gl. Bl. on trouve 4 mégaloblastes et 14 normoblastes.

Epreuve de la phénolsulphonephtaléine : Excrétion de 44 %.

Dosage d'urée : 0,34 par litre.

Cholestérine : 0,21 par litre.

Chlorures sanguins : 5,3 % par litre.

Protéines du sérum : 6,2 %.

[illegible]

Résumé : Malade atteinte de polyglobulie avec splénomégalie et observée pendant près de 4 ans. Pendant ce temps on vit se développer de la leucocytose et apparaître en grand nombre des myélocytes, ainsi que des hématies nucléées. L'influence de la radiothérapie, quoique temporaire, fut manifestement favorable.

AUTRES CAS SIGNALÉS

Les observations précédentes, en raison de leur importance démonstrative sont rapportées avec autant de précision que possible. Elles n'épuisent pas néanmoins tout ce qui dans la littérature médicale a trait à notre sujet. Un certain nombre d'autres faits semblables sont signalés, mais sans aucune précision concernant leur évolution hématologique.

Ainsi :

H. HIRSCHFELD, dans sa monographie sur la polycythémie, signale le cas d'une femme de 57 ans, chez qui la polyglobulie se transforma en anémie mais avec un tableau sanguin de leucémie myéloïde.

JUNG (1915) rapporte un cas de polycythémie ayant subi une transformation myélogène.

MEYER et EDENS (rapportés par P. Weber et Bode) déclarent avoir trouvé à l'autopsie d'un sujet ayant eu Gl. R. : 6.120.000 et Gl. Bl. 68.200 une moelle osseuse en état de suractivité à la fois érythroblastique et leucoblastique.

FREUND (1919) signale le cas chez un homme de 45 ans, d'une polyglobulie qui se transforma en anémie grave rapidement fatale. Pas de détails cliniques ni d'autopsie.

Nous indiquons ces faits pour être à peu près complet, mais il nous est impossible d'en tirer des arguments suffisamment précis pour affirmer leur relation avec l'affection qui nous occupe.

III. — Discussion du rôle de la radiothérapie

A la lecture des observations que nous venons de rapporter, qu'il s'agisse de notre cas personnel ou de ceux relatés dans la littérature étrangère, l'esprit peut être frappé de la part importante que semblent prendre les rayons de Röntgen dans les modifications qui, plus ou moins rapidement après leur application, surgissent dans le cours de la maladie. Voici pensera-t-on des malades polyglobuliques ; on les traite par la radiothérapie : on les voit devenir leucémiques. Ne faut-il pas, plus qu'une évolution normale du processus morbide, incriminer l'intervention des agents physiques, d'autant qu'on en connaît l'influence pathogène ? En matière de leucémie, cette influence n'est pas douteuse et on sait que les Rayons X se comportent comme une arme à double tranchant, capable d'agir comme thérapeutique active chez les leucémiques, capable aussi de déclencher une leucémie chez des sujets trop intensément exposés à leur action. L'apparition d'une leucémie chez certains radiographes est un fait malheureusement connu comme trop possible. C'est aussi des cas de cet ordre que P. Emile-Weil nous fait connaître dans son travail sur « La leucémie consécutive à l'emploi des corps

radio-actifs ». Nous ne discuterons donc pas ce rôle néfaste que peut avoir la Roentgenthérapie des organes hématopoïétiques et qui est maintenant bien établi.

La question qui se pose est de savoir si, dans l'évolution clinique des faits que nous étudions, les rayons X sont responsables de l'apparition de la leucémie, donc de l'aggravation de la maladie. La question est d'importance car si, d'une part, il serait vain de vouloir étudier comme entité clinique un processus morbide où tout ne serait que les conséquences d'une action thérapeutique, il est d'autre part primordial de savoir si des exemples de cet ordre ne doivent point faire rejeter la radiothérapie du traitement des polyglobulies ou tout au moins ne la faire employer qu'avec une extrême prudence.

L'intérêt qui s'attache à ces faits n'a pas été sans attirer depuis déjà quelque temps l'attention des auteurs, et la plupart des observations publiées de leucémie consécutive à une polycythémie irradiée, est suivie d'un commentaire sur le rôle déchaînant possible des rayons. A leur lecture, il faut reconnaître que dans l'ensemble la quasi unanimité s'est faite pour juger dans ce cas l'action de la radiothérapie comme bien insuffisante à expliquer la transformation hématologique. Les effets nocifs et pathogènes des rayons demandent en général pour se produire, des actions particulièrement prolongées et la répétition des doses, leur longue durée a autant sinon plus d'importance que leur massivité. On ne peut s'empêcher d'établir une comparaison entre ces cas relativement rares de polycythémies transfor-

inès à la suite — nous ne disons pas *à cause* — d'un traitement radiothérapique, au nombre déjà plus important d'érythrémiés où les irradiations eurent l'action la plus favorable ; à celui infiniment plus considérable de sujets traités pour des raisons diverses par les rayons X et souvent à des doses massives et chez qui jamais on a vu éclore le tableau d'une leucémie ! Cette réflexion n'a pas échappé à Daniels et V. Buchem, qui cependant par ailleurs, ne peuvent s'empêcher de signaler que les deux cas typiques qu'ils aient antérieurement observés de polyglobulie secondairement transformée en leucémie myéloïde aient justement été tous deux traités par les rayons.

Le traitement radiothérapique prolongé, dans des cas d'érythémie a d'ailleurs déjà été tenté. Dès 1913, Pagniez, Lesourd et Beaujard ont soigné un malade atteint d'une érythémie typique par 47 séances d'irradiations. Celles-ci furent faites d'abord à court intervalle (une semaine) puis furent ultérieurement espacées à partir de la 35^e séance. Le traitement eut les effets les plus favorables sur la polyglobulie, mais son action fut dans l'ensemble nulle sur la formule hémoleucocytaire malgré la grande variabilité du nombre des leucocytes.

En tout cas, à aucun moment on ne vit dans le sang se produire de transformation leucémique ; on ne fit même pas apparaître une simple « réaction myéloïde ». Bien plus la petite réaction myéloïde qui avait été trouvée au 1^{er} examen de sang chez ce malade (0,5 % myélocytes ; 0,5 nomoblastes pour 100 leucocytes) disparut définitivement dès la première séance d'irradiation. Plus

récemment, Pagniez a soumis à un traitement prolongé un polyglobulique, atteint il est vrai de polyglobulie secondaire à une sclérose pulmonaire étendue. Le traitement eut l'action la plus heureuse sur la polyglobulie, voire même sur les signes fonctionnels pulmonaires dans lesquels la pléthore sanguine devait probablement jouer le principal rôle — et à aucun moment il ne fut question de réaction myéloïde ni de leucémie provoquée.

Pour notre part, dans le service de notre maître P. Emile Weil, nous avons suivi plusieurs malades atteints de polyglobulie de natures diverses, tous traités par les irradiations sur la rate et les épiphyses des os longs. Chez aucun d'eux nous n'avons observé jusqu'à présent la moindre transformation leucémique du sang.

Le malade W., dont nous avons rapporté l'histoire au début de ce mémoire et qui fut seul à présenter cette évolution morbide reçut en tout 3 séries d'irradiations. La première en mars compta 5 séances, les deux autres en mai et juin réunirent en tout 6 séances. Pendant toute la durée du traitement on ne put noter aucun aspect anormal du sang, et ce n'est que transitoirement, à un examen (9 juillet 1928) qu'on put constater une faible réaction myéloïde avec 0,5 % de myélocytes. La formule redevint normale et ce n'est qu'en octobre 1929 — *plus d'un an après* — qu'on constata l'apparition de la leucémie myéloïde. On conçoit que dans ce cas le rapport de cause à effet entre le traitement — assez intensif il est vrai — et l'évolution ultérieure de l'affection puisse être mis en doute.

Dans le cas publié par K. Mc Alpin, le malade fut pen-

dant les deux premières années de sa polyglobulie irradié à doses modérées et subit pendant ce temps 34 expositions aux rayons. Il bénéficia nettement du traitement, mais un an après, le sang prenait les caractères d'un sang leucémique.

La longue durée de la période de latence n'est cependant pas pour certains un argument valable et, malgré qu'elle fût d'un an dans leur cas, Delhougue, Gotschlich et Froboese admettent sans le contester l'enchaînement des phénomènes. Il nous faut avouer toutefois que ce sont les seuls auteurs chez qui nous avons pu voir exprimée cette opinion.

Enfin, dernier argument qui suffirait à lui seul à enlever à la radiothérapie la lourde part de responsabilité qu'on serait tenté de lui attribuer : Dans plusieurs observations, l'apparition du tableau leucémique se fit *spontanément et antérieurement* à toute application de rayons X. Ainsi dans les deux cas mortels de Minot et Buckmann, la chute des globules rouges avec laquelle coïncida la brusque augmentation de volume de la rate fut antérieure à toute irradiation. Ces auteurs notent même que chez un de ces malades, celui dont ils ne purent obtenir l'autopsie, le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine alla en augmentant après 4 applications de rayons sur la rate. Ils sont bien loin de penser que la radiothérapie ait pu agir nocivement en provoquant à la fois baisse des hématies, splénomégalie et explosion de myélocytes et ils insistent sur les doses relativement faibles qui furent administrées à leurs malades.

Leur troisième sujet, vivant, reçut des rayons deux ans au moins avant que n'apparaisse la splénomégalie avec anémie. Enfin, parmi les cas que nous rapportons, un grand nombre ont été laissés à leur évolution sans qu'un traitement radiothérapique intervienne. Tel est le cas du malade de Rosin, d'un de ceux de Minot et Buckmann, de celui de Parrisius, de Pendergrass et Pancoast.

Que conclure ? Il est indiscutable que dans un certain nombre de cas les modifications sanguines aient suivi de près ou d'assez loin le traitement radiothérapique. Les effets sur le sang de celui ci pouvant être « à retardement » nous n'aurions aucun argument pour le dégager de toute responsabilité si en comparaison nous ne pouvions placer les autres cas, aussi nombreux où la même évolution s'est produite sans aucun traitement. Il est très possible, il est même vraisemblable que les rayons n'aient toutefois pas été sans influence chez ces sujets, et c'est à leur action excitante que l'on doit peut-être la brusquerie plus grande dans la transformation morbide, la perfection plus « poussée » du tableau leucémique qu'ils ont présenté. Sur ces moelles osseuses en hyperactivité et qui possèdent à l'état latent cette tendance extrême à la prolifération leucoblastique, les rayons ne jouent peut-être que le rôle de l'étincelle tombant sur une masse explosive.

Des faits assez analogues peuvent s'observer dans des leucémies traitées favorablement par radiothérapie et qui, selon P. Perona, Violet, Nægeli et d'autres, peuvent un certain temps après cessation des rayons présenter

subitement une poussée sous forme de leucémie aiguë terminale. Dans ce cas, « l'explosion » se fait dans la même lignée myéloblastique que la suractivité morbide déjà existante. Les polycythémiques sont des sujets plus instables, et leur hyperactivité médullaire porte à la fois sur les éléments érythro et leucogénétiques, et chez eux, les poussées à craindre visent surtout les éléments leucoformateurs. On ne doit pas être surpris de voir à un moment donné cette suractivité se dévier et les modifications se faire vers la leucémie myéloïde soit progressivement et spontanément, soit plus brutalement et plus intensément peut-être quand est intervenu un traitement capable d'exciter l'hémo-poïèse.

Nous concluerons avec Daniels et V. Buchem que si ces considérations ne condamnent pas le traitement radiothérapique des polyglobulies, elles obligent à en doser soigneusement les applications et doivent conduire à la prudence.

IV. — Essai de synthèse clinique

Notre intention n'est pas, ici, de faire rentrer de force la polycythémie pré-leucémique dans le cadre rigide d'une description clinique univoque. Plus peut être en hématologie que dans les autres branches de la médecine, il y a « des malades » plutôt que des « maladies » et l'exposé des observations précédentes montrent combien on peut observer de variantes dans la façon pour chaque malade de se comporter. Il se dégage cependant de leur lecture une impression d'analogie clinique et évolutive, et c'est de celle-ci que nous voulons tenter de donner maintenant un aperçu.

L'affection semble plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Dans les cas que nous avons pu réunir, on compte douze hommes et seulement cinq femmes. Dans aucun cas il ne s'est agi d'enfant ou d'adulte jeune. L'âge type est la cinquantaine, avec, dans nos observations les limites extrêmes de 38 ans chez un malade et de 65 ans chez un autre.

Le syndrome semble bien évoluer en trois phases successives, de *polycythémie*, de *rémission* puis de *transformation leucémique*, mais il arrive que la rémission soit peu franche et que la période leucémique semble se continuer sans transition avec la phase initiale.

Le début en est insidieux, et la maladie évolue en général depuis déjà un certain temps quand les sujets viennent consulter. Les troubles qui les amènent varient suivant chaque cas, mais d'une façon schématique, ces troubles relèvent soit de la pléthore polyglobulique, soit de la réaction médullaire douloureuse.

Les malades ne sont pas bleus et cyanosés, mais d'aspect pléthorique et congestif, rouges, le facies « enluminé » avec, sur le visage, un fin réseau de capillaires ectasiés. Les muqueuses sont rouge-cerise; les yeux brillants et injectés. Quand on éverse les paupières, leur face conjonctivale apparaît écarlate et richement vasculaire. La langue, les gencives, toute la muqueuse buccale présente la même teinte rouge pourpre. L'aspect du polyglobulique dans ces cas est en somme voisin de celui de l'érythémique, mis à part la cyanose qui manque en général ou n'est qu'à peine ébauchée. Sur les téguments, la rougeur n'apparaît que sur les parties normalement découvertes. Le cou, parfois le haut du thorax, les mains et la terminaison des avant-bras présentent cette teinte rubis qui attirent l'attention et éveille d'emblée l'idée d'une polyglobulie. Les malades se plaignent fréquemment de vertiges, de bourdonnements d'oreilles, de bouffées de chaleur, de tendance congestive facile à l'occasion du moindre effort et après les repas. Ils accusent parfois des migraines, des transpirations faciles et abondantes, un certain degré de nervosisme. Malgré leur apparence de « trop belle santé » ils se sentent facilement fatigués, et accusent fréquemment des troubles digestifs.

Une importance toute spéciale doit être attachée aux *phénomènes douloureux* qu'ils peuvent ressentir, et dont la signification peut échapper à un examen superficiel. Chez notre malade ils furent suffisamment accentués pour lui entraver toute activité. L'existence de telles douleurs relevant de l'atteinte de la moelle osseuse a été, il y a déjà longtemps, soulignée dans les travaux de P. Weber, Cabot, Collins, Lommel, Weintraud, ainsi que par MM. Vaquez et Laubry dans l'érythrémie. Elles s'installent brusquement, sans raison apparente, par accès, et s'atténuent de même. Dans les formes localisées, elles siègent avec prédilection aux extrémités inférieures, surtout dans les orteils. Ce sont des douleurs très intenses, pénibles, gênant la marche, rendant le sommeil impossible, car elles sont exacerbées par la station debout et par la chaleur du lit. L'examen physique peut ne rien révéler d'anormal ou seulement un peu de gonflement avec légère rougeur localisée (obs. I).

D'autres localisations sont possibles, et les malades peuvent souffrir de leurs épiphyses tibiales et fémorales, aux genoux, de leurs chevilles (obs. IV), de la partie antérieure de leur poitrine, au niveau du sternum dont la pression peut parfois réveiller une certaine sensibilité.

De toutes façons ces douleurs sourdes ou aiguës, supportables ou à paroxysmes violents, surtout localisées aux extrémités mais pouvant affecter d'autres sièges osseux doivent, lorsqu'elles apparaissent chez un sujet d'aspect floride et hyperémique, faire soupçonner une polycythémie et conduire à pratiquer une numération

globulaire. Un point qui nous a frappé chez notre malade et qui est aussi signalé dans les articles de MM. Vaquez et Laubry est le soulagement facilement obtenu et durable de ces douleurs par des analgésiques anodins — antipyrine ou aspirine suivant les cas — alors qu'échouent des thérapeutiques infiniment plus savantes.

L'examen viscéral de ces malades donne le plus souvent peu de renseignements, et en cela déjà, ces polyglobulies primitives myélopathiques s'écartent de la netteté et de la richesse symptomatique à peu près constante de la maladie de Vaquez. Le foie garde le plus souvent ses dimensions et ses caractères normaux pendant toute la durée de la phase polycythémique. La splénomégalie est des plus inconstantes et, dans bons nombre d'observations, elle fait défaut pour ne se manifester que très tardivement, peu de temps avant le bouleversement sanguin terminal ou concomitamment à lui (1). L'appareil respiratoire est indemne de tout trouble. Il n'y a pas ou peu de troubles circulatoires, pas de troubles rénaux. Toutefois là encore il n'y a pas de loi absolue, et dans certaines observations l'augmentation précoce de volume du foie et de la rate a été notée, le tableau devenant ainsi analogue à celui de l'érythrémie. Nous ferons remarquer toutefois que, dans les observations étrangères rapportées, des faits de splénomégalie précoce ont été parfois notés chez des

(1) L'absence de splénomégalie a été aussi signalée par Aubertin et Mouquin dans ce qu'ils nomment « érythrémie sub-leucémique » ce qui correspond à l'érythroleucémie.

sujets ayant présenté nettement des accidents palustres (obs. XI), ou ayant vécu dans des régions impaludées (obs. IV) ou encore dont les antécédents ont pu être entachés de tuberculose (obs. IV). Dans bien des cas aussi rien ne peut être relevé dans l'anamnèse de ces malades. Nous ne tirons toutefois aucune conclusion d'une recherche négative, et, avec notre maître P. Emile-Weil sommes bien près de penser que ces états préleucémiques comme les leucémies elles-mêmes ne sont le plus souvent pas des maladies primitives du sang, mais des syndromes secondaires terminaux, consécutifs à des atteintes préalables, infectieuses ou toxiques des organes hématopoïétiques. Il n'y a rien d'étonnant dans ce cas, que puissent exister des splénomégalies précoces qu'une polycythémie ultérieure viendra révéler, ou encore que des causes pathogènes puissent frapper les organes hématopoïétiques à l'exception de la rate qui manquera dès lors au tableau clinique tant que la leucémie n'est pas apparue. Quant à l'*Hypérémie du fond d'œil* qui est si constante dans le syndrome de Vaquez, elle manque dans la plupart des cas de polyglobulies primitives autres que cette dernière affection. Chez le malade qui sert de type à notre description, le fond d'œil est normal. Dans les observations publiées l'examen oculaire n'a malheureusement pas été systématiquement pratiqué, et le seul qui soit noté (obs. IV) est négatif. Chez les autres malades atteints de polyglobulie primitive que nous avons suivis à l'hôpital Tenon, nous n'avons pu trouver davantage de dilatation hyperémique des veines du fond d'œil.

En somme à l'examen clinique de ces malades, si ce n'est leur érythrose, il n'est pas de symptôme qu'on puisse qualifier de constant. Si par leur association ces symptômes peuvent parfois réaliser un tableau identique au syndrome de Vaquez, ils sont loin d'être toujours au complet, et nous sommes, avec P. Emile-Weil convaincus que si la maladie de Vaquez représente une des modalités cliniques, la plus fréquente, des polyglobulies primitives, il y a place à côté d'elle pour d'autres polycythémies dont la symptomatologie et l'évolution sont toutes différentes.

Caractères du plasma :

Le sang est rouge foncé, s'écoulant difficilement de l'aiguille à saignée. Il est extrêmement visqueux, mais cette viscosité ne tient qu'à la surcharge globulaire, car les caractères physiques du plasma et du sérum sont identiques à ceux d'un sang normal. Son principal caractère est sa difficulté de coagulation avec absence presque complète de rétractilité du caillot. Avant que son état sanguin ne s'améliore, il était d'une extrême difficulté chez notre malade (comme d'ailleurs chez la plupart de nos autres polyglobuliques) d'obtenir quelques gouttes de sérum. Le sérum est d'ailleurs plus xanthochromique que celui d'un sujet normal et le taux de la cholémie est plus élevé. Si l'on rapproche ces caractères des modifications du temps de saignement et des troubles de la coagulation que présentent d'ordinaire ces malades, on a tous les éléments pour conclure à l'existence chez eux d'un certain degré d'hémogénie.

Ces faits sont intéressants car ils démontrent que la polyglobulie, loin de se cantonner aux seuls éléments figurés, est *une maladie de la totalité du sang*. Le sérum peut en outre posséder les propriétés biologiques déjà observées par P. Emile-Weil et Stieffel chez les pléthoriques, et retrouvées par nous chez maints polycythémiques. Nous avons à deux reprises effectué ces recherches sur le sérum de notre malade, mais n'avons obtenu avec lui aucun résultat. De ces expériences négatives nous ne pouvons actuellement tirer aucune conclusion.

A l'examen hématologique : Le fait fondamental est l'augmentation souvent considérable du nombre des globules rouges qui se maintiennent suivant les cas entre 6.000.000. et 10.000.000 avec des oscillations quelquefois importantes au cours de l'évolution. Les leucocytes sont toujours augmentés de nombre et oscillent entre 6 et 10.000. Le taux d'hémoglobine dépasse toujours fortement la normale. Les plaquettes sanguines ont été peu étudiées dans ces cas, elles sont en nombre normal ou en surabondance, réalisant alors un certain degré de « piastrinémie » (Di Guglielmo)... ou mieux de « thrombocythémie » (P. Weber) associée. Dans notre cas, elles atteignaient 400.000 par cmm.

Quant à *la cytologie sanguine*, elle est celle que nous reconnaissons à toutes les pléthores polyglobuliques primitives et qu'avec P. Emile-Weil nous avons étudiée dans un article récent (1) de la revue *Le Sang*. Nous

(1) P. EMILE WEIL et ROBERT CAHEN. — Un cas de pléthore avec polyglobulie étudié au point de vue biologique et anatomo-pathologique, *Le Sang*, 1929, tome III, n° 6, p 638 (Doin, édit.).

nous exprimions ainsi : « Au point de vue hématologique ce sang diffère totalement du sang normal. S'il y a un accroissement du nombre des hématies, on ne voit point d'augmentation parallèle du chiffre d'hémoglobine. *Constamment la valeur globulaire reste inférieure à l'unité*, créant ainsi une constante anémie hémoglobinique. L'existence constante d'hématies granuleuses, visibles par coloration vitale, ainsi que l'apparition ultérieure de normoblastes, en petite quantité il est vrai, achève d'établir la parenté étroite qui unit le sang du polyglobulique à celui de l'anémique.

Ces malades ne sont pas de véritables chlorotiques mais bien des anémiques lançant dans la circulation des hématies juvéniles en tout point analogues à celles qui s'observent dans les efforts de régénération médullaire. On leur retrouve en effet les principales altérations morphologiques : inégalité de taille avec tendance mégalo-cytaire ; basophilie ; tendance à la poïkilocytose, ce dernier caractère étant toutefois ici inconstant et toujours beaucoup moins accusé. Si, à cela, on ajoute les hématies granuleuses, les hématies nucléées, la petite réaction myélocytaire qui est d'une constance presque absolue, on a tout le tableau du sang anémique. Le polyglobulique ne garde plus comme particularité que le degré moindre de ces lésions sanguines et sa valeur globulaire au dessous de l'unité ». Toute polyglobulie primitive s'accompagne donc d'une réaction myélémique et cette dernière ne nous paraît pas spécialement caractéristique de l'érythrémie (Aubertin) ou de l'érythroleucémie.

De même, la *conservation du diamètre globulaire*, caractère sur lequel insiste Vaquez dans l'érythrémie surtout comme élément de diagnostic avec les cyanoses congénitales, ne nous a pas paru constante et la plupart des sangs polyglobuliques que nous avons observés présentaient les modifications que nous venons de signaler. Quant à la basophilie et à la poïkilocytose, nous venons de voir qu'elles s'observent dans le cas de polycythémie préleucémique comme dans l'érythrémie tandis que, selon Aubertin et Mouquin, cette réaction érythroblastique fait défaut dans l'état créé par l'association de polyglobulie et de leucémie « érythroleucémie » ou « érythémie sub-leucémique ».

A cette phase initiale, le diagnostic de polyglobulie primitive peut être seul porté, et il est impossible de prévoir l'évolution ultérieure de l'affection. Mais savoir qu'une évolution vers la leucémie est possible suffit pour être prudent dans le pronostic et engager à suivre longtemps ces malades.

La rémission survient après une phase polycythémique de durée variable, mais qui en général se chiffre par années. La diminution puis la cédation des manifestations encéphaliques de la pléthore : bouffées de chaleur, vertiges, céphalées ; l'atténuation puis la disparition des douleurs fait prévoir l'amélioration du trouble sanguin que vient confirmer l'examen hématologique. En règle les globules rouges retombent à la normale ou demeurent à peine au-dessus d'elle ; le taux d'hémoglobine s'abaisse parallèlement ; l'état physique du sang s'amé-

liore : la viscosité diminue considérablement, et le sang jusqu'alors irrétractile, devient capable de laisser exsuder une certaine quantité de sérum. Par contre il persiste un certain nombre de troubles hématologiques qui doivent donner l'alarme, et montrent que, contrairement à l'impression clinique, il ne s'agit pas encore de véritable guérison : d'une part, la baisse des hématies s'effectue, alors que le nombre des globules blancs reste élevé ou continue d'augmenter ; d'autre part l'examen du sang montre que qualitativement il ne s'est pas modifié. Les lésions des globules persistent ou même se sont accrues.

Hématologiquement, le malade demeure *un anémique*, avec des hématies de mauvaise qualité, tout en ayant un chiffre de globules rouges parfaitement normal. Déjà ce fait nous avait frappé dans le cas de pléthore polyglobulique (1) rapporté avec notre maître Emile-Weil dans *Le Sang* et nous avançons : « L'évolution d'une polyglobulie ne saurait se juger par la seule numération hémoleucocytaire. L'étude anatomique des hématies a une valeur pour le moins égale. A l'heure actuelle où l'irradiation épiphysaire semble être le traitement de choix, ce fait mérite d'être pris en considération, et évitera peut-être de trop hâtivement conclure à la guérison. Celle-ci, pour être affirmée, doit comporter un retour complet à la normale des caractères numériques et qualitatifs du sang ». Les mêmes particularités sanguines sont à relever pendant la période d'amé-

(1) *Loc. cit.*

lioration trompeuse des cas que nous étudions. Cette rémission peut persister un temps variable qui peut s'étendre de quelques mois (obs. III) à plusieurs années (la plupart des observations). Dans notre cas princeps elle dura un an.

La reprise évolutive se manifeste alors sous le mode leucémique. Nous aurons peu à dire sur cette phase dernière dont la symptomatologie concorde en tous points avec celle que tous les traités reconnaissent à la leucémie myélogène. Dans la plupart des observations la transformation sanguine s'effectue assez vite mais progressivement, et dans la majorité des cas, la tuméfaction splénique, qui tend cette fois à des dimensions considérables, précède de peu ou coïncide avec l'apparition des myélocytes dans le sang. Dans notre observation personnelle, une éventualité tout à fait exceptionnelle s'est produite : La splénomégalie, absente pendant toute la période de polycythémie et pendant la phase de rémission, a manqué pendant les quatre premières semaines qui suivirent *l'irruption massive et subite* des myélocytes dans la circulation. Cette évolution est contraire aux faits observés couramment où la précession de la tuméfaction splénique sur les altérations sanguines est habituelle (P. Emile Weil). Quant à la myélocytose, dont l'apparition se fait soit d'une façon massive et brutale (obs. personnelle, obs. III, obs. IV) soit peut-être plus fréquemment d'une manière rapidement progressive, elle atteint dans les cas types les chiffres élevés qu'il est si fréquent de noter dans les leucémies

myéloïdes. Nos chiffres les plus hauts furent 227.200 (notre cas) 255.200 (Briéger et Forschbach); 164.000 (Daniels et von Buchem). Dans d'autres observations le taux de la leucocytose reste relativement modéré, et les modifications qualitatives du sang sont seules à démontrer l'apparition d'un état de myéломatoïse ou de subleucémie myéloïde (obs. I, IV, VII).

En même temps que cette transformation leucémique, on voit à l'examen des lames, persister les altérations érythrocytaires déjà relevées au cours des deux précédentes phases de l'évolution. Elles sont d'autant plus accentuées que dans certains cas peut se développer un état d'anémie grave dont le degré peut aller jusqu'à réaliser un véritable tableau d'anémie pernicieuse.

La marche de la maladie dépend à la fois de l'état physique du sujet, de son âge, de sa résistance, de l'importance de ses lésions sanguines. Toujours l'avenir demeure obscurci par le sombre pronostic des états leucémiques.

Une poussée aiguë terminale (obs. III, X) vient parfois en apporter la pénible confirmation.

V. — Aperçu anatomique

Nous serons bref sur ce point car nous manquons pour l'établir de données personnelles. Quelques observations (obs: VII, VIII, IX, X) sont suivies d'un protocole nécropsique. Tous mentionnent l'aspect leucémoïde des différents viscères, qui peuvent en outre être le siège de suffusions hémorragiques lorsque l'évolution s'est terminée par une poussée aiguë.

L'examen histologique des organes renseigne davantage sur la variété un peu particulière d'état leucémique que nous étudions. Il reflète la succession de ses deux phases cliniques dans la superposition à des zones d'hyperplasie myéloïde d'image de suractivité et de reviviscence érythroblastique.

« La transformation myéloïde » (Dominici) est ici totale et affecte surtout la moelle osseuse et la rate.

La moelle, même diaphysaire, est rouge; on y trouve en grande abondance toutes les formes myéloleucocytaires avec une grande prédominance de myélocytes. On y voit aussi, en assez grand nombre, de grand mononucléaires orthobasophiles à noyau clair (myéloblastes), ainsi que de nombreux mégacaryocytes basophiles et à noyaux boudinés. En plus, des stigmates d'hyperactivité érythroblastique apparaissent sous la forme d'une

abondante infiltration du réticulum médullaire par des érythroblastes de types variés : mégaloblastes ou normoblastes ainsi que par de nombreux érythrocytes à affinités basophiles.

La rate est semblablement modifiée : Sa trame a subi une transformation fibreuse plus ou moins étendue suivant l'étape évolutive. Il y a disparition plus ou moins complète des corpuscules de Malpighi qui sont remplacés par une nappe homogène de polynucléaires, de myélocytes abondants, de quelques mononucléaires orthobasophiles, et de mégacaryocytes. Une abondante infiltration d'éléments érythrocytaires traduit l'excessive hyperémie de l'organe et, dans plusieurs observations une suractivité hémolytique se manifeste par des figures de macrophagie plus nombreuses et la présence d'un abondant pigment ferrique.

Les autres organes sont envahis par des traînées d'infiltration myélocytaire.

Ces caractères histologiques ne diffèrent donc pas sensiblement de ceux qui sont signalés dans l'érythro-leucémie. Ils sont néanmoins suffisamment convaincants pour avoir permis à certains auteurs (Rencki, E. Meyer et Edens) d'assimiler à la polycythémie pré-leucémique certains cas de polyglobulie avec leucocytose où le dénouement fatal est survenu avant que le bouleversement sanguin ne vienne objectiver les importantes transformations qu'avaient déjà subies les tissus de l'hémopoïèse.

CHAPITRE II

LES RÉACTIONS MYÉLOPATHIQUES AU COURS DES POLYGLOBULIES

I. — LÉSIONS ÉRYTHROCYTAIRES; LEUCOCYTOSE ET MYÉLÉMIE; PIASTRINÉMIE

La polycythémie pré-leucémique s'individualise par son évolution clinique. Pour mieux en saisir les particularités on se doit de la rapprocher des réactions myélopathiques qui sont habituelles au cours des polyglobulies. Nous verrons ainsi s'il est possible de la considérer *avec certaines* de ces dernières comme un trait d'union entre la polyglobulie et la leucémie.

a) Lésions érythrocytaires

Ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer en étudiant la phase polycythémique de la polycythémie pré-leucémique toute polyglobulie *primitive* est « atypique » en ce sens que les hématies dont elle encombre la cir-

culution ne sont pas normales, hématologiquement parlant, et elle tire de cette « *atypicité* » même la preuve de la surexcitation médullaire causale. Ces lésions érythrocytaires qui ont été depuis longtemps signalées dans l'érythrémie par Vaquez, Osler, P. Weber, Lutembacher et d'autres, et qui ne sont pas spéciales à l'érythrémie mais à toutes les polyglobulies primitives quelle que soit leur forme clinique, ont été parfaitement décrites dans le très intéressant travail de Minot et Buckmann.

Dans la littérature, disent-ils, il est fréquent de lire que le sang est essentiellement normal, et qu'il est rare de rencontrer des hématies dont la maturité n'est pas achevée. En fait, si nous nous rapportons à notre expérience et à celle de bien d'autres, toujours on trouve des cellules anormales, et, qui dans bien des cas, présentent des signes d'immaturation. Nos conclusions sont basées sur l'observation de 15 cas de polyglobulie, et certains sangs ont été étudiés à maintes reprises pendant une période de 7 années.

Les anomalies peuvent toutefois être légères et seulement consister en des variations inhabituelles de la taille avec, de temps en temps, l'apparition d'un élément polychromatophile. Souvent les altérations sont plus importantes : inégalité d'épaisseur, troubles de colorabilité, dépendant des âges différents qu'ont les éléments cellulaires.

Les proportions entre l'hémoglobine et le nombre de globules sont modifiées, et la valeur globulaire tombe au-dessous de l'unité. Par moments, on voit apparaître des cellules polychromatophiles, les unes très fortement, les autres très légèrement basophiles.

Des macrocytes et des microcytes peuvent surgir en proportions variées. Les normoblastes ne sont pas rares. On trouve des hématies réticulo-granuleuses (éléments jeunes)

dont la proportion peut s'abaisser comme cela se voit dans les rémissions de l'anémie pernicieuse.

On retrouve bien là l'anisocytose, la poïkilocytose, la basophilie, la présence de granulations basophiles, les globules rouges à noyaux qui sont la marque de la régénération médullaire dans les anémies plastiques. La seule différence est ici la baisse de la charge hémoglobinique.

b) Leucocytose et myélémie

Il est, en outre, constant dans toute polyglobulie primitive, de voir la suractivité érythroblastique de la moelle osseuse s'étendre aux éléments de la série blanche. Au degré le plus simple, celle-ci ne se manifeste que par l'augmentation du nombre des globules blancs de la série granuleuse, et il est habituel de trouver une polynucléose plus ou moins accentuée suivant l'importance de la polycythémie. Les mastzellen ou leur homologue les éosinophiles, sont en nombre souvent relativement élevé. Une étude détaillée de ces polynucléaires en révélant des modifications de leur taille, en montrant les caractères un peu particuliers de leurs noyaux et de leurs granulations cytoplasmiques pourrait permettre de reconnaître leur formation anormale ou hâtive (Minot et Buckmann).

Dans la plupart des cas, l'excitation leucoblastique se manifeste d'une manière encore plus nette, et à la leucocytose vient s'ajouter un pourcentage plus ou moins important de myélocytes. Cette réaction myé-

loïde reste le plus souvent très modérée, elle pourrait même manquer, mais, en pareil cas, il y a quand même un certain degré d'éosinophilie et de Mastzellen-leucocytose qui suffit à distinguer cette « polynucléose bigarrée » de la polynucléose banale (Aubertin) telle qu'on l'observe dans les infections. Mieux qu'un long exposé, les quelques observations résumées que nous donnons ci-dessous, et que nous choisissons entre de nombreuses, pourront donner une idée assez exacte de l'état leucocytaire du sang au cours des polycythémies.

CAS PERSONNELS (Service du Dr P. Emile-Weil, 1928).

1. Mme M..., 48 ans, entrée pour pléthore polyglobulique avec splénomégalie. A l'entrée Gl. R., 6.150 000, Hb., 110 %, Gl. Bl., 8.200, V. G., 0 80 ; Polyneutros, 81 ; Moy, monos, 12 ; Lymphos, 2 ; grands monos, 5 ; Hématies granuleuses, 4 par champ. Quinze jours après, nouvel examen qui donne : Gl. R., 7.040.000 ; Hb. 120 % ; Gl. Bl., 9.300. Même formule. Les globules blancs, au cours des numérations suivantes montèrent jusqu'à 11.200. Jamais de myélocytes.

2. Mme J..., cuisinière. 39 ans. Pléthore polyglobulique avec splénomégalie, type syndrome de Vaquez. Sommet droit suspect d'infiltration bacillaire. A été suivie à Tenon pendant près de onze mois. Les Gl. R. oscillèrent entre 7.300.000 et 8.800.000 ; la valeur globulaire se maintint à 0,7. Le chiffre des leucocytes varia de 12.000, chiffre le plus bas jusqu'à 23.200. Dans la formule présence constante d'hématies granuleuses (4 par champ) de mégalo blasts (1 à 2 pour 100 leucocytes) et de myélocytes neutrophiles dans la proportion de 1 à 5 %.

3. M. Ru..., 46 ans : artiste de cinéma. Pléthore polyglobulique sans splénomégalie, avec hypertension (22,5-15). Syndrome de Geishöck. Gl. R., 6.420.000 à 6 990.000 ; Valeur globulaire, 0,7 à 0,85 ; Leucocytes, 18.300 à 21.600. La formule ne renferma jamais spontanément de myélocytes, mais après épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline, on vit apparaître une formule intéressante : Poly neutros, 47 ; éosinos, 6 ; baso, 1 ; moyens monos, 2 ; grand mono, 1 ; lympho, 1 ; myélocytes neutros 2 et formes de transition indifférenciées, 40.

4. M. Mol..., 38 ans. Polyglobulie. A l'entrée : Gl. R., 6.460.000 ; Hb. 110 % ; val. glob., 0,8 ; Gl. Bl., 20.000 ; Poly neutros, 79 ; éosinos, 4 ; moyens monos 13, grands monos, 2. transit. 2.

5. M. Kol..., gros pléthorique avec obésité et polyglobulie. Hypertension. Gl. R., 6.010.000 ; V. G., 0,87 ; Hb., 105 % ; Gl. Bl., 12.600.

RÉSUMÉS DE QUELQUES OBSERVATIONS RECUEILLIES A LA LECTURE DES TRAVAUX ÉTRANGERS SUR LA POLYCYTHÉMIE.

VAN DER WEYDE et VAN IJZEREM (1903). Cyanose chronique avec splénomégalie : Gl. R., 7.600.000 ; Gl. Bl., 12.800 dont 84,7 % de polynucléaires neutrophiles.

Türck (1904). Femme 35 ans. Migraines et douleurs dans l'hypochondre droit depuis 1 an 1/2 ; Augmentation de volume du foie et de la rate. Ictère avec urobilinurie. Epuisement, ni cyanose ni rougeur spéciale de la face : Gl. R. environ 8 millions et Gl. Bl. 10.000 quelques rares normoblastes et myélocytes. Mort avec des signes d'ictère grave.

TÜRCK (1904). Femme 60 ans, érythromélagie il y a 2 ans. Depuis érythrose, splénomélagie, fond d'œil normal : Gl. R., 8 220.000 à 19.630.000 ; Gl. Bl., 12.300 à 15.200.

Formule : neutrophiles 85 % ; Mastzellen 1 à 2,3 % ; myélocytes ; quelques microcytes et macrocytes, polychromasie légère.

TÜRCK (1904). Homme 36 ans. Céphalée, hémorragies gastriques et hémorroïdaires, gros foie, grosse rate, ni érythrose, ni dilatation des veines du fond d'œil. Gl. R., 10.107.000 ; Gl. Bl., 34.600 ; *formule* : neutrophiles, 80 % ; éosinophiles, 6,8 % ; mastzellen, 4 % ; Lymphos, 4 %, quelques myélocytes et normoblastes.

TÜRCK (1904). Rougeur congestive de la face et splénomélagie. Gl. R., 9. 965.000 ; Gl. Bl., 33.800 ; Hb. 140 % ; normoblastes, quelques myélocytes ; anisocytose ; micropoikilocytes, polychromatophilie.

J. HNATEK (1907). — Cas typique de polyglobulie avec érythrémie, chez un homme de 56 ans ; pendant trois ans le malade présentait une coloration rouge sombre au visage, des vertiges, des phénomènes dyspeptiques ; toux et dyspnée.

A l'examen : énorme rate ; sang : hyperglobulie à 17.180 000, chiffre extraordinairement élevé. En outre leucocytes 36.000 ; hémoglobine 188 %.

Formule : Poly-neutros, 80 ; éosinophiles 4 ; grands monos, 3 ; lymphos, 10. Phagocytes, 2, 5 à 3 %

SCHNEIDER (1907). Homme 51 ans. Paludisme ancien. Polycythémie. (Gl. R. , 6.000.000 ; Gl. Bl., 22.000) et splénomélagie. Splénectomie. Mort par tuberculose pulmonaire. Peu de temps avant la mort, anémie marquée : Gl. R. : 1.385.000 ; Gl. Bl., 55.400 dont 87,8 % de polynucléaires et 1,4 % de myélocytes.

A l'autopsie : Moelle rouge. Comme le fait remarquer P. Weber (Polycythémie, etc..., p. 66) cette observation ne correspond pas nettement à un cas d'érythrémie.

RENCKI (1908) décrit trois cas (Hay et Evans) dans lesquels les Gl. R. varient de 6 à 10.000.000 et les leucocytes de 13.000 à 38.000 avec présence de myélocytes dans la proportion de 0,7 % à 3,1 % Rencki mentionne aussi un cas où après splénectomie pour polycythémie (Gl. R., 7.000.000 ; Gl. Bl., 10.000) les Gl. R. oscillèrent entre 5 et 7.000 000 et les Gl.Bl. montèrent à 114 000 avec présence de quelques myélocytes. A l'autopsie : moelle rouge, avec hyperactivité à la fois érythroblastique et leucoblastique.

CAUTLEY (1908), Gl. R. entre 9 et 10.000.000 : Gl. Bl., entre 59.000 et 91.000 avec polynucléaires 93 % et myélocytes 0,8 % (rapporté par Hay et Evans).

NICOLA C. C. (1908). Un cas de polycythémie avec cyanose (syndrome Vaquez) Gl. R , 800.000 ; Hb., 120 % ; Gl. Bl. s'élevèrent jusqu'à 250 %.

Formule : diminution des lymphocytes : 6,8 % ; polynucléaires neutrophiles augmentés : 84,5 % ; autres éléments en nombre normal. Myélocytes constamment présents dans la proportion de 1,6 %. Normoblastes rencontrés une fois sur 8 numérations, mégalo blastes rencontrés 3 fois au taux de 0,9 %.

J. Löw et H. PÖPPER (1908). Leur second cas fut celui d'une femme, admise à l'hôpital pour une hémiplegie droite remontant à 14 jours. Grosse rate. Gl. R., 9.300.000 ; Gl. Bl., 23.000. Hémoglobine au dessus de la normale. A l'examen histologique de la moelle : signes manifestes de suractivité leucoblastique.

N. K. GORISEFF (1909). — V. S., 48 ans. Maître d'école. Dans l'anamnèse : blennorragie, typhus exanthématique, diarrhée muqueuse, hémoptysie, pneumonie, paludisme pendant 3 ans ; hémorroïdes. A l'observation clinique : cyanose du nez et des joues. Veines sous-cutanées élargies et évidentes, artères temporales serpigineuses et dures. Rate notablement agrandie, foie également augmenté de volume. Cœur normal, urines normales.

Sang : Gl. R., 5.600.000 à 6.700 000 (poïkilocytose ; microcytes ; normoblastes ; polychrom atophilie). Hb., 107 à 120 % ; Gl. Bl., 14.900 à 21.700.

Formule : Poly neutros, 70 à 78 ; basos, 2,6 à 4,1 % ; éosinos, 1,1 à 3,3 % ; lymphos 11,7 à 16,4 % ; grands monos et transit, 0,8 à 2,8 % ; myélocytes, 0,8 à 1,5 %.

N. K. GORISEFF (1909). A. O., 55 ans. Dans l'anamnèse : rougeole étant enfant ; paludisme ; plusieurs angines, abcès cervical, érythromélagie, tendance aux hémorragies. A l'examen : cyanose du visage et des mains. Rate dure, hypertrophiée, ainsi que le foie, gros cœur avec bruit de galop, artères périphériques indurées. Multiples angiomes cutanés. Tension artérielle (12,8/ 14,8 Riva-Rocci). Urines : Traces d'albumine et rares cylindres hyalins.

Sang : Gl. R. 8.831.000 à 10 826 000 (poïkilocytose ; quelques rares microcytes ; normoblastes en grand nombre) ; Hb : 130 à 140 % ; Leucocytes : 12.700 à 17.870.

Formule : Poly neutros 81,7 à 88 % ; basos, 0,7 à 2,5 % ; éosinos, 1,8 à 2,9 % ; lymphos, 6,1 à 9,5 % ; grands monos et transit, 0,5 à 3,9 % ; quelques rares myélocytes.

N. E. BRILL (1911). Juive russe, 60 ans. Aucun membre de sa famille n'a présenté de grosse rate. Santé parfaite jusqu'à 40 ans. A ce moment maladie des reins qui l'immobilise plusieurs semaines. Il y a 4 ans, crises avec céphalées, étourdissements, œdème des jambes, des paupières, insuffi-

sance mitrale fonctionnelle (rôle de la lésion rénale). Tension, 15,5. Hémorragie difficile à arrêter après extraction dentaire. Hémorroïdes avec pertes de sang. Constipation. Pas de cyanose sauf au niveau des muqueuses. Douleur à la pression des os. Rate énorme. Foie hypertrophié. Pas d'ascite. Adénite légère sous-maxillaire. *Sang* : Gl. R., 8 à 10 millions ; Hb. 100 à 110 % ; VG. au-dessous de 1. Poikilocytose ; hématies nucléées ; leucocytose avec myélocytose importante ; Gl. Bl., 20.000 à 45.000.

Formule : Neutrophiles, 75 à 86 % ; monos, 1,2 à 4 % ; lymphos, 1,1 à 5 % ; myélocytes granuleux neutrophiles 2 à 8 %. Les rayons X n'ont apporté aucune modification à la formule sanguine.

L'auteur conclut à l'existence d'une polyglobulie primitive sans cyanose avec signes d'une grosse excitation myéloïde. Quoique dans la polyglobulie on ait rarement noté une myélocytose persistante à 2 %, cette dernière n'est pas suffisamment importante pour permettre de conclure à un état leucémique associé.

P. WEBER et BODE (cas rapporté par Hay et Evans (1927) Gl. R. 7.100.000 ; Gl. Bl. 56.000 : pas de formes embryonnaires ; pas de splénomégalie.

DELHOUE, GOTSCHLICH et FROBOESE (1928). Homme de 49 ans, ancien syphilitique et atteint d'un début de tabès dorsal. Apparition d'une polycythémie avec hypertrophie modérée du foie et de la rate.

A l'examen de sang : Gl. R., de 7.600.000 à 9 000.000 ; Hb, 110 à 145 % ; Gl. Bl., de 18.000 à 21.000.

Formule moyenne : Poly neutros : 81 % ; éosinos : 1 à 2 % ; lymphos : 15 % ; f. de transition : 3 %.

Présence, à un stade tardif, de nombreux normoblastes et mégalo blastes dans la préparation.

L'évolution se fit en seize ans vers un état d'anémie accentuée sans modifications myélémiques du sang et la mort survint au cours d'un état infectieux avec température à 40°.

c) Piastrinémie

Le processus morbide qui frappe à la fois mais d'une façon inégale les systèmes érythro et leucogénétiques ne laisse pas indifférents les mégacaryocytes. Leur atteinte, à peu près constante au cours des leucémies myélogènes serait d'une fréquence extrême dans les polyglobulies et se traduit par une augmentation souvent considérable du nombre des hémotoblastes.

On pourrait même voir dans certains cas des mégacaryocytes lancés dans le sang circulant (Minot et Buckmann). La numération des plaquettes a cependant été rarement effectuée dans les cas publiés de polyglobulies. Nous l'avons faite à maintes reprises, et n'avons pas encore trouvé de cas où il y eut augmentation manifeste du nombre des plaquettes. Nos chiffres oscillent entre 2 et 300.000, dans les limites normales.

Chez une de nos polyglobuliques ayant jusqu'à 7.070.000 G. R. nous avons même constaté à deux reprises une thrombocytopénie avec seulement 60.000 hémotoblastes. Notre malade préleucémique avait 390.000 plaquettes, ce qui ne permet vraiment pas de parler d'augmentation. Des chiffres très élevés ont cependant été notés. Dans un cas typique de maladie de Vaquez, Le Sourd et Pagniez ont trouvé le chiffre de 750.000 plaquettes. Chez une de leurs malades, un érythrémi-

que de 52 ans ayant 5.960.000 hématies et 19.000 globules blancs, P. Weber et Bode trouvent 560.240 globulins par cmm. A un autre moment ils trouvèrent avec des chiffres s'élevant de 7.200.000 à 8.280.000 globules rouges et de 15.000 à 20.800 globules blancs, une quantité énorme de plaquettes allant de 928.000 à 1.134.000 hémotoblastes par cmm.

Dans certains cas enfin la suractivité médullaire porterait d'une façon prédominante sur les plaquettes et, en même temps qu'il y aurait augmentation modérée du nombre des hématies et des leucocytes, on trouverait un véritable envahissement du sang par les hémotoblastes et un grand nombre de mégacaryocytes. A ces états rares, G. Pianèse et Di Guglielmo (1920) réservent le terme de « Piastrinémie », P. Weber celui de « thrombocythémie » et Minot pense que cette surcharge en hémotoblastes peut être responsable dans certains cas, de troubles dyspnéiques et parfois d'embolies pulmonaires.

Au total, *toutes les polyglobulies primitives, quelles que soient leur richesse symptomatique et leurs modalités clinique et évolutives affectent l'ensemble des fonctions médullaires* et dans cette atteinte diffuse on doit voir la preuve de leur origine myélogène. Les examens histologiques de la moelle osseuse, en révélant à la fois l'hyperfonctionnement érythroblastique, leucoblastique et mégacaryocytaire, donnent une image de ce constant enchaînement morbide.

II. — Erythro-leucémie

L'atteinte du système myéloïde n'est plus ici contingente. Sa prolifération devient d'une intensité pour le moins égale à celle des organes érythropoïétiques et l'ensemble réalise un tableau conjugué de polyglobulie et de leucémie. A des faits de cet ordre, de connaissance relativement récente, et qui, plus que les précédents établissent une transition entre les polyglobulies et les leucémies caractérisées, Ménétrier et Aubertin avaient dès 1906 réservé le nom de « myélomatoses subérythrémiqes ». Aubertin les décrit actuellement sous l'appellation « d'érythrémies subleucémiques ». L'inconvénient de ces termes est de vouloir suivant les tendances rattacher ces faits cliniques soit à l'érythémie, soit à la leucémie, de les envisager comme des formes particulières de l'une ou de l'autre de ces maladies alors qu'ils n'en sont qu'une combinaison plus ou moins parfaite. Askanazy leur a appliqué la dénomination de « Panmyélopathie hyperplastique » qui a l'avantage de souligner la participation totale de la moelle au processus d'hyperfonctionnement morbide. Nous préférons leur réserver le terme proposé par Di Guglielmo d'« érythro-leucémie » [qui, sans préjuger de la cause, n'envisage que la clinique et par une superposition de

terme suggère nettement l'idée d'une superposition pathologique.

Ainsi définie d'une façon très précise, et qui restreint considérablement le cadre que lui réserve la plupart des traités classiques, l'érythroleucémie ne concerne que les cas les plus rares parmi tous ceux que nous passons en revue. Pour notre part, nous ne pouvons apporter d'observations personnelles. La littérature est aussi très pauvre en cas de ce genre. Leur précision cependant, en dépit de leur petit nombre, suffit à faire ressortir leurs particularités symptomatiques et à consacrer leur individualité clinique.

A l'heure actuelle, il nous semble qu'il faut comprendre dans l'étude de l'érythroleucémie ;

1° *Les états mixtes* créés par l'association de polyglobulie et de leucémie évoluant d'une façon franchement parallèle, et dont le type est le cas princeps publié par R. Blumenthal en 1905 sous le terme de « Polycythémie myélogène ». On les a encore désignés depuis sous le nom de *maladie de Blumenthal*, et, récemment (1928) Hay et Evans en ont décrit une variante : *l'érythro-leucémie éosinophilique* ».

2° « *L'étape érythro-leucémique terminale* » qui s'observe à titre d'extrême rareté à la période ultime de l'évolution de certaines leucémies, et ne représente en somme qu'une poussée polyglobulique terminale que les travaux de M. Ghiron, Di Guglielmo, K. Winter ont contribué à faire connaître.

A. — Erythro-leucémie proprement dite « Maladie de Blumenthal ».

Nous ne pouvons mieux faire, tout d'abord que de rapporter à titre d'exemple, l'observation complète du cas princeps observé par R. Blumenthal.

Observation princeps de Blumenthal (1905).

Un cas de « polycythémie myélogène »

Femme de 31 ans, célibataire, sans enfants, n'a pas d'hérédité appréciable. Sa mère est diabétique, son père, qui était très corpulent, est décédé il y a dix ans ; ses trois sœurs et son frère, dont elle est l'aînée, sont tous de constitution forte, sauf une sœur malade. Pas d'hérédité collatérale. Elle est née à Bruxelles, qu'elle n'a jamais quitté. Sa première enfance s'est passée sans incidents. Elle fut élevée au sein et n'a pas subi d'atteintes morbides pendant ses deux premières années. A l'âge de 4 ans, elle eut la coqueluche, puis la rougeole, dont elle guérit complètement, et à 11 ans, elle fut sujette au rhumatisme. Ses antécédents génitaux n'ont présenté aucune particularité il y a deux ans : les règles se sont instituées sans difficulté à l'âge de 17 ans et se représentaient tous les mois pendant une durée de huit jours.

L'affection pour laquelle la malade est actuellement en traitement à l'hôpital, a déjà motivé toute une série de séjours dans le service de M. le Pr Spehl, il y a 10, 6, 5 et 2 ans. Cette affection a débuté à l'âge de 2 ans. Depuis ce moment, l'entourage s'est aperçu que l'enfant était prise brusquement — pendant qu'elle jouait — d'un accès dyspnéique, caractérisé par une respiration oppressée et bruyante, de la céphalée et une fatigue. Il fallait l'aliter pour deux ou trois jours, période pendant laquelle elle présentait

des transpirations uniquement céphaliques, profuses ; puis, elle se levait, bien portante, pour être reprise d'un accès analogue trois ou quatre mois après. Depuis cette époque aussi, elle a été sujette à une toux légère avec expectoration abondante, spumeuse. †

Il y a dix ans seulement, la maladie s'est affirmée davantage, en s'aggravant progressivement. Jusqu'alors, la malade avait conservé l'extérieur d'une santé même opulente, car sa figure était congestionnée, son enbompoint notable. Dès ce moment, la couleur rouge de la face a viré au bleu violacé, a pris l'aspect cyanotique. Les forces, qui étaient conservées et permettaient le travail, diminuent peu à peu. Une courteresse d'haleine persistante s'instaure, avec exacerbations irrégulières coïncidant avec une augmentation de la cyanose ; ces accès se produisent tous les mois environ, mais depuis ces deux dernières années ils surviennent à des intervalles plus rapprochés.

Si nous interrogeons la malade sur l'état de ses différents organes, voici le tableau d'ensemble obtenu :

Système circulatoire : Jamais de palpitations, même pas à la suite d'efforts. Pas d'épistaxis (il y en a eu quelques-uns peu importants il y a 8 ans) ; pas d'œdèmes ; les transpirations céphaliques profuses, dont il a été question plus haut, ont cessé d'accompagner les accès dyspnéiques depuis 6 ans déjà. Parfois, le soir, un peu de gonflement sus-malléolaire aux deux jambes.

Système respiratoire : Courteresse d'haleine modérée et dyspnées persistantes, mais notablement augmentées à l'occasion des accès. Ceux-ci se présentent de préférence pendant la nuit, de grand matin ; à ce moment, la dyspnée et la céphalée sont maximales ; la malade doit prendre l'attitude assise, et même se lever, cela ordinairement vers 4 heures du matin. L'oppression dure pendant une heure et demie, puis l'expectoration se fait, spumeuse, abondante, levant l'accès. Par le fait même, il y a amélioration de l'état

subjectif et la cyanose diminue. Quand parfois l'expectoration est impossible, l'oppression persiste pendant toute la journée qui suit cette nuit d'insomnie. Parfois, sans raison appréciable, la malade est prise subitement d'une douleur thoracique, se généralisant à la poitrine, et persistant pendant un quart d'heure.

Système digestif : L'appétit est conservé ; il y a un léger dégoût pour les viandes. La digestion se fait bien : une à deux selles par jour, normales. Ni nausées, ni vomissements. Pendant les repas, depuis ces cinq dernières années, gonflement de l'épigastre, forçant la malade à se desserrer ; parfois cette sensation apparaît sans cause occasionnelle. Ni pituite matinale, ni éructations d'aucune espèce. Pas de douleurs abdominales.

Système urinaire : Aucune particularité ; 3 à 4 mictions uniquement diurnes.

Système génital : Depuis deux ans, les règles ne sont plus régulières ; parfois elles apparaissent tous les mois, parfois tous les deux mois seulement. Elles durent huit jours environ, abondantes, formées de sang pur, sans caillots ni leucorrhée, et ne sont ni précédées, ni accompagnées de douleurs. Pas d'écoulement vaginal intermenstruel, sauf de loin en loin, à la suite d'efforts, la perte de quelques filets sanguinolents.

Système nerveux : La malade éprouve une fatigue rapide, même à la suite d'un exercice modéré ; la marche, relativement facile en terrain plat, devient difficile, qu'il s'agisse d'une ascension ou d'une descente.

Céphalée occipitale gravative, vespérale ; elle se continue pendant la nuit ; le sommeil est calme, mais entrecoupé de périodes de veille, vers 9 heures du soir, 12 heures, puis vers 4 heures du matin, moment auquel la céphalée éveille la malade, qui est prise alors de son grand accès dyspnéique. Avec l'expectoration disparaissent ordinairement la

dyspnée et la céphalalgie. Les vertiges sont rares ; il n'y aurait pas d'amnésie.

Au point de vue de la sensibilité générale et de la motricité la malade n'a pas remarqué d'anomalies. Ses organes des sens lui semblent intacts ; elle entend, quand elle est fatiguée, des pulsations artérielles, quant à la vue, il y a un an, pendant une période de deux à trois mois, la malade, lorsqu'elle entrait à l'obscurité, voyait toujours un grand cercle blanc (hallucination visuelle ? phosphène ?) Ce symptôme a coïncidé avec une courtesse d'haleine et de la cyanose plus marquées ; ainsi qu'avec une aggravation de son état général (fatigue, faiblesse).

Etat général : A ce point de vue enfin, la malade se plaint de faiblesse, d'une sensation de lassitude généralisée, qui lui enlève tout courage ; elle ne doit s'aliter que les jours où elle conserve sa céphalée quand l'expectoration fait défaut, et n'a pas été forcée d'abandonner son travail d'une façon continue. Ci-dessous les données de l'examen objectif :

1^o Etat général : Pas d'amaigrissement : 53 kg. 800 pour 1 m. 60 de taille, il y a 9 ans, la malade pesait 46 kg. seulement, mais elle se sentait mieux portante. Embonpoint normal. Constitution forte. Etat général de la nutrition satisfaisant.

Température : Oscille entre 37°8 et 38°. Pas de bouffées de chaleur. Pas d'hyperhydrose.

2^o Différents systèmes : a) Système tégumentaire : Peau et tissu cellulaire bien développés. Cyanose très marquée, mais variable, appréciable principalement aux nez, aux oreilles, aux paupières, aux joues, au menton. Paupières légèrement pigmentées. Pas d'ectasies veineuses, sauf, très faibles, à la face externe du mollet. La cyanose n'atteint que la face et les extrémités : aux mains, qui sont pâles, elle est très prononcée, au niveau des doigts, où elle se remarque surtout aux ongles ; il en est de même aux jambes et aux

pieds. Ligne brune ombilicale accusée. Température faciale augmentée.

Muqueuses : Lèvres cyanosées, langue complètement violacée présentant la cyanose la plus marquée aux bords et à la pointe ; papilles proéminentes rouge écarlate sur fond nettement bleu violet.

Pharynx et muqueuse buccale non cyanosés.

b) Système musculaire affaibli : Dynamomètre : 20 aux deux mains. Tonus musculaire conservé, mais diminué.

c) Système osseux : Cage thoracique : mesure 77 centimètres en-dessous du mamelon ; id. à la taille.

Il existe un léger enfoncement bilatéral au-dessous du mamelon, mais ce n'est ni un thorax rachitique, ni un thorax emphysémateux typique.

Doigts en baguette de tambour.

d) Système lymphatique : Pas d'adénite.

e) Système circulatoire : Cœur : de siège normal, faiblement hypertrophié, 4, 8, 5. Pas de bruits anormaux, mais choc précordial fort, vibrant, brusque, mal délimité, se transmettant à l'épigastre. Pas d'ascite ni d'œdème.

Vaisseaux : Pas de sclérose. Pulsation des veines du cou. Temporales tortueuses.

Pulsations épigastriques très prononcées. Pas de varicès ni de phlébectasie, sauf très légères à la face externe des mollets, Réseau veineux très marqué, bilatéralement au côté externe des mamelles.

Dermographisme notable : l'empreinte des doigts s'efface lentement, sauf à la face.

Pouls : 104 à la minute, bondissant, régulier, égal, peu dépressible. Le poulx droit est légèrement plus fort que le gauche ; il est synchrone des deux côtés.

Pression sanguine : Au sphygmomanomètre de Riva-Rocci : 135 mm. Hg. au bras gauche (22 juin 1905), au tonomètre de Gaertner : 120 mm. Hg. au médius droit.

f) Système respiratoire : Respiration : 28 à la minute.

Thorax : Excursions costales diminuées. Augmentation de la sonorité bilatérale ; vibrations thoraciques augmentées, au sommet droit surtout. Inspiration faible, expiration très prolongée, et sibilante, particulièrement lors des accès.]

Radioscopie : Augmentation de la diaphanéité pulmonaire. Ombre légère médiastinale, interprétée comme adénite bronchique (Dr Hauchamps).

Expectoration : abondante, séro-muqueuse, spumeuse, incolore.

Examen du 8 avril 1905 (Dr Ruelens). Pas de bacilles de Koch, streptocoques, diplocoques.

g) Système digestif : langue humide, légèrement catarrhale au milieu.

Foie : Augmenté de volume ; matité débute au bord inférieur de la sixième côte ; dépasse le rebord costal : elle mesure 15 1/2, 14, 12, 8. Sa grandeur est soumise à des variations ; elle paraît supérieure les jours de grande cyanose.

Rate : 5 cm. 1/2.

h) Système urinaire. Examen d'urine 21 juin 1905. Quantité : 750 gr. urée 32,5 p., 1000 ; chlorures 7,5 p. 1000 ; phosphates 1,8 p. 1000.

22 juin 1905 : quantité : 1.400 gr. couleur jaune pâle, légèrement trouble ; réaction : acide, densité : 1.012, albumine, sucre, sang, bile : 0, urée 22 gr. 25 p. 1000, chlorures 7,5 p. 1000 ; phosphates 1,15 p. 1000.

23 juin 1905 : quantité : 1.400 gr. couleur jaune ; réaction acide : densité : 1.012 ; albumine, sucre, sang, bile : 0 ; urée 22 gr. 5 p. 1000 ; chlorures 5,6 p. 1000 ; phosphates 2,2 p. 1000

i) Système nerveux : Torpeur mentale, quoique l'intelligence soit intacte. Apathie prononcée. Aucune nervosité. Cérébration ralentie. Sensibilité bonne dans ses différentes modalités ; motilité active et passive conservées, mais la motilité active est amoindrie, principalement au membre inférieur.

Tremblement très léger de la main, mais non du membre supérieur tout entier.

Réflexes cutanés et tendineux conservés, sans anomalies.

j) Yeux : Ceux-ci sont tous deux proéminents, spécialement à droite. Les conjonctives présentent un réseau vasculaire très développé. A l'angle externe des deux yeux, existe une tache bleu-violet dans laquelle proémine un vaisseau turgescent. Les yeux ont une expression de fixité remarquable, ne se modifiant guère par l'état affectif du sujet et ne traduisent plus les préoccupations intellectuelles. Les signes de Moebius, de Stellwag et de la Graife n'existent pas.

Examen des yeux (M. le Pr Gallemaerts) 12 mai 1903 :

Pupilles réagissant normalement. Légère exophtalmie surtout à droite. Pupille droite : congestion passive, plus forte qu'à gauche.

Des deux côtés, dilatation et varicosités des veines de la papille. Pas de papille de stase.

18 juin 1903 : L'état du fond des yeux répond tout à fait à l'aspect extérieur. Les papilles ont un aspect rouge violacé ; sur le fond se détachent des vaisseaux volumineux et tortueux surtout des veines.

k) Examen du sang : 18 juin 1903. Hémoglobine 110 % (Gowers).

Densité (Hammerschlag) 1.063 (le 24 juin 1903).

Sang frais : de couleur très foncée (rouge violacé), visqueux. Coagulation très lente. Empilement normal. Le nombre de leucocytes et de plaquettes paraît au-dessous de la normale. Globules rouges déformés. Quelques leucocytes géants.

Numération : globules rouges : 11.450.000 ; globules blancs : 16.300 ; rapport : 1 blanc ; 723 rouges.

Indice colorimétrique : 0 47.

Plaques colorées : a) Globules rouges : certains de dimension inférieure à la normale (microcytes), tous plus faible-

ment colorés que normalement. Pas de mégaloctes, ni d'érythroblastes. Pas de polychromatophilie, ni de poïkilocytose. Fragilité des globules rouges.

b, Globules blancs : Myélocytes basophiles à fines granulations métachromatiques 8 % ; myélocytes basophiles à granulations de Mastzellen 1 % ; myélocytes neutrophiles 36 % polynucléaires neutrophiles 48 % ; polynucléaires éosinophiles 5 % ; petits lymphocytes 2 % ; grands lymphocytes 0 %. Certains polynucléaires neutrophiles sont éclatés, il existe des myélocytes baso-neutrophiles géants ainsi que de tels myélocytes nains.

Un nouvel examen a été fait le 24 juin 1905, par M. le Dr Ruelens, chef du laboratoire des recherches cliniques à l'hôpital Saint Pierre: Hémoglobine 125 % ; globules rouges 10 300.000 ; globules blancs 13.900.

Formule leucocytaire : Myélocytes 36 % ; lymphocytes 5 % ; gros lymphocytes ; 0 % ; intermédiaires 4 % ; polynucléaires éosinophiles 2 % ; polynucléaires neutrophiles 53 %.

Evolution : dans la suite, on observe, entrecoupées par des rémissions plus ou moins longues, des crises nouvelles de dyspnée avec hémoptysies. Une fois surviennent des selles sanglantes, et une autre fois des métrorragies abondantes. La malade meurt à 31 ans dans un accès de dyspnée.

Voici les données de l'autopsie :

Adhérences fibreuses à la plèvre droite ; ganglions du hile, des poumons très volumineux, de teinte rouge brun foncé, de consistance ferme ; broncho-pneumonie du lobe inférieur du poumon gauche.

Cœur : 390 grammes $10\frac{1}{2} \times 10 \times 6$ centimètres. Pas de lésions.

Hypertrophie du myocarde. Quelques petites plaques d'athérome à l'origine et à la crosse de l'aorte.

Foie : Capsule épaissie par places.

Rate : De volume normal. Parenchyme congestionné, consistance ferme, $11,5 \times 6, 2 \times 3$ centimètres.

Reins : normaux.

Encéphale : A l'ouverture du crâne, on constate que les vaisseaux dure mériens proéminent en relief. Ils sont gorgés de sang et dessinent des arborisations turgescents, à la surface de la dure mère. Le long du sinus longitudinal supérieur existe une rangée bilatérale de varicosités, disposées en deux chaînes de varices arrondies (emplacement des lacs veineux), dont les plus grandes atteignent un demi-centimètre de diamètre.

Les méninges ne renferment pas de liquide. Les veines de l'arachnoïde sont volumineuses et gorgées de sang ; toutes les ramifications vasculaires sont beaucoup plus apparentes que normalement.

Utérus, trompes, glande thyroïde : normaux.

Ganglions mésentériques un peu augmentés de volume, gorgés de sang.

Examen microscopique : Les différents organes, dont chacun était représenté par deux fragments, fixés l'un au liquide Bouin, et l'autre au formol à 10 %, ont été inclus dans la paraffine. Les résultats que nous avons obtenus ont été les suivants :

Poumon : Hyperémie marquée. Les septa alvéolaires présentent des capillaires extasiés. Autour des canaux alvéolaires, congestion considérable, ayant abouti par endroits à de l'extravasation de sang, qui obstrue les alvéoles. Les lésions broncho-pneumoniques observées macroscopiquement correspondent à de la broncho-pneumonie croupale ; l'exsudat leucocytaire est entremêlé d'un grand nombre de globules rouges et d'un réseau fibreux très net.

Foie : La capsule est épaissie d'une façon générale ; elle présente, par endroits, des épaississements notables, qui proéminent vers l'intérieur de l'organe et refoulent le paren-

chyme. Le tissu conjonctif périportal est accru, et dessine nettement les lobules hépatiques.

Il y a une dégénérescence graisseuse modérée du parenchyme ; les travées de cellules hépatiques paraissent légèrement atrophiques ; elles sont comprimées par la dilatation, énorme relativement, des capillaires intralobulaires. Ceux-ci sont gorgés de globules rouges, à l'exclusion presque complète des leucocytes. Il existe de l'hyperémie, mais la congestion est surtout manifeste dans les voies de retour : stase.

Rein : Hyperémie marquée. Dilatation des vaisseaux droits et surtout du réseau arciforme. Les vaisseaux atteignent le calibre des canalicules rénaux. Pas de lésion du parenchyme.

Utérus : musculature normale. Hyperémie. Pas de lésions.

Capsule surrénale : Normale. Congestion modérée, principalement passive : stase au niveau de la zone médullaire.

Pancréas : Pas de lésions.

Région rétro-sternale : A l'emplacement du thymus, il existe une masse de tissu gélatineux, qui est constituée par du tissu conjonctif embryonnaire, d'aspect myxomateux, sillonné par des vaisseaux ectasiés.

Rate : Elle est peu modifiée. Les corpuscules de Malpighi ont une dimension légèrement au dessous de la normale. La pulpe splénique est prépondérante, gorgée de globules rouges. La congestion passive prédomine. Les frottis en lamelles renseignent, pour toute modification, une teneur normale en globules rouges ; il n'y a pas de myélocytes ; les polynucléaires sont extrêmement rares.

Ganglions lymphatiques : a) Mésentériques : La racine du mésentère ne présente pas de ganglions apparents, mais ceux-ci existent, disséminés dans les feuilletts mésentériques. Ils ne sont pas plus nombreux que d'habitude, mais leur volume est accru. Ils mesurent jusqu'à 1 cm. 5 de diamètre.

À la coupe, ils ont une teinte saumon ; leur consistance est ferme.

L'examen microscopique démontre l'épaississement de la capsule, qui envoie à l'intérieur de l'organe des travées fibreuses aussi développées que dans une rate normale. Le tissu lui-même est vascularisé à l'extrême. Alors que le ganglion normal ne contient que des artérioles de calibre minime, contenues dans les travées, il en existe une multitude ; elles sont très volumineuses, disséminées dans le parenchyme même de l'organe. De plus, le territoire des sinus lymphatiques charrie des globules rouges. Les follicules clos sont en pleine activité, puisqu'ils sont plus développés que normalement, et qu'ils débordent dans les sinus lymphatiques.

Des frottis en lamelles ont été fixés à sec à l'alcool absolu, et à l'état humide par le liquide de Bouin, et colorés les uns au triacide et à l'éosine bleu régressif, les autres à l'hématoxyline Erlich, éosine. Leur étude a montré que la composition cytologique du ganglion est restée normale, à part l'existence de nombreux globules rouges : il n'y a que de petits et grands lymphocytes, ainsi que de très rares polynucléaires neutrophiles. Au total, il s'agit d'un organe dont la charpente fibreuse s'est consolidée, dont le tissu s'est abondamment vascularisé et congestionné, et où l'appareil lymphatique est en plein fonctionnement.

b) Du hile du poumon : L'adénopathie trachéo-bronchique est remarquable. Certains ganglions atteignent 5 à 6 centimètres de longueur sur un 1 centimètre d'épaisseur. Leur section est d'un brun violacé, et a l'aspect gréné du velours. À l'examen microscopique, mêmes phénomènes que plus haut, avec, en plus, dépôt abondant de pigments dans les follicules clos.

Hypophyse : Elle est de volume normal. Appareil de soutien hypertrophique. Vascularisation et congestion de la partie épithéliale très intenses. Absence de cellules chro-

mophiles. La partie nerveuse n'a pas changé d'aspect ; sa vascularisation ne dépasse pas la normale.

Au niveau du pédicule, turgescence considérable des vaisseaux. Il y existe un foyer hémorragique proéminent du côté du parenchyme glandulaire, et le comprimant légèrement.

Corps thyroïde : Il est remarquable par le minime développement du tissu conjonctif. Celui-ci s'esquisse à peine entre les follicules. Les follicules comblés par l'épithélium glandulaire sont peu nombreux, presque tous contiennent de la substance colloïde, certains sont distendus.

L'épithélium de tous les follicules, qui contiennent de la mucine est aplati contre la membrane basale, et de nombreuses cellules épithéliales, desquamées, parsèment parfois la substance colloïde. Il n'y a nulle part d'infiltration leucocytaire. Les capillaires inter folliculaires forment à ceux-ci une couronne ininterrompue, distendue de globules rouges.

Moelle osseuse : La moelle osseuse qui a servi à l'examen provient de la diaphyse humérale. Elle est abondante, succulente, rouge, analogue à de la moelle fœtale. Les os plats, tels le sternum et la clavicule contiennent également une moelle rouge plus abondante que normalement.

a, Coupes : Elles montrent que l'organe est en pleine hématopoïèse. Les aréoles graisseuses se font rares, relativement à la normale. Le tissu a un aspect embryonnaire, par suite de la pléthore cellulaire. La vascularisation est excessive ; alors qu'une moelle normale contient à peine quelques artérioles provenant de l'artère nourricière, le sang s'épandant librement de nombreux capillaires constitués et distendus. On constate la prédominance nette du tissu leucoblastique sur le tissu érythroblastique.

b) Frottis en lamelles : Ils ont été traités identiquement de la même manière que ceux de la rate et des ganglions. Le dénombrement des différentes espèces cellulaires, qui a été

possible grâce à l'autopsie rapide et à la colorabilité encore normale des granulations, donne le tableau suivant : Myélocytes basophiles à fines granulations métachromatiques : 50 % ; myélocytes baso-neutrophiles : 17 % ; myélocytes neutrophiles : 4 % ; myélocytes éosinophiles : 1 % ; myélocytes Matzellen : très rares ; polynucléaires neutrophiles : très rares ; polynucléaires éosinophiles 0 % ; Mastzellen : 0 % ; petits lymphocytes : 26 % ; grands lymphocytes : 2 %.

Sur 100 leucocytes, il n'y a que 4 érythroblastes sans hémoglobine et un érythroblaste hémoglobinifère seulement.

Il existe de rares cellules géantes, polycaryocytes et mégacaryocytes.

Cerveau : Hyperémie généralisée, étendue aux capillaires. Aucune altération de la paroi vasculaire, ni la gaine lymphatique périvasculaire. Pas de lésions.

En somme, la malade de R. Blumenthal était atteinte de cyanose avec crise de suffocation survenant à intervalles irréguliers. L'absence de rate est pour l'auteur une particularité capitale qui distingue cette affection de l'érythrémie, telle qu'elle résulte des descriptions initiales de Vaquez, Türck, du travail synthétique d'Ossler. Le point capital est ici fourni par l'examen de sang qui avec une polycythémie à 11.500.000 montre une leucocytose à 16.300 globules blancs dont presque la moitié sont anormaux et représentés par des myélocytes dont la proportion est aussi intense que dans une leucémie myéloïde typique.

D'autres observations se rapprochent de la précédente :

Tel est le cas signalé par LEHNDORFF et ZAK en 1907 d'un leucémique dont le sang alla jusqu'à renfermer plus de six millions d'hématies.

BRIEGER et FORSCHBACH (1922) : citent un cas très intéressant observé par Idolff de Breslau. Il s'agissait d'un sujet chez qui l'on fut obligé de pratiquer une splénectomie après rupture traumatique de la rate. Cette dernière était avant l'accident complètement saine. Au bout de quelques mois apparurent des signes d'érythémie, et quatre ans plus tard le chiffre des Gl. R. atteint 9.200.000 ; celui des leucocytes 41.000 avec un pourcentage de 3 % de myélocytes. Treize années après l'opération, les Gl. R. étaient de 6.060 000 l'aspect du malade était celui d'un polycythémique typique avec doigts hippocratiques, fond d'œil caractéristique. A ce moment le nombre des globules blancs était de 50.400.

L'auteur n'indique pas quel fut à ce moment le pourcentage d'éléments anormaux.

PARKES WEBER et BODE (1927) : signalent un cas observé par P. Krause de polycythémie dont la formule blanche renfermait 30 % de myélocytes.

CES MÊMES AUTEURS (1927) rapportent un cas personnel d'érythroleucémie :

Il s'agissait d'une femme maigre, âgée de 42 ans. En janvier 1926 on lui trouvait une grosse rate avec un chiffre de globules rouges de 6.000.000 et une formule blanche de 24.600 leucocytes dont 9 % étaient des myélocytes.

Quand on la revit en septembre 1927, la rate était devenue énorme ; on constatait aussi une augmentation de volume du foie. Le nombre des érythrocytes était à peu près le même, mais celui des globules blancs était de 9 350 dont 23 % étaient des myélocytes. A ce moment, l'aspect télangectasi-

que du visage et des extrémités éveillait l'idée d'une pléthore vraie (*polyhémie*). La malade succomba en novembre 1927 et les examens anatomo pathologiques (Myers et Muende) révélèrent les lésions caractéristiques de la leucémie myéloïde combinées à celles de l'érythmie.

G. D. KOEHLER (1928) rapporte l'observation suivante, très instructive d'un cas d'érythroleucémie :

Vétérinaire de 57 ans, dont la sœur était atteinte depuis quelque temps déjà d'une anémie pernicieuse, et dont le frère, à peu près du même âge, venait de mourir après avoir présenté des symptômes assez analogues à ceux du cas rapporté. Rien de bien particulier dans les antécédents : Assez bien portant jusqu'en 1914, il fut atteint pendant la guerre d'une névralgie faciale qui s'améliora vite. A l'automne 1926 il a présenté des signes d'intoxication alimentaire avec troubles gastro-intestinaux et diarrhée : A partir de ce moment, l'état général s'altéra : amaigrissement, asthénie progressive, inaptitude au travail, oppression facile, puis accès céphalalgique parfois intenses.

A l'examen : Homme de grande taille, considérablement amaigri, dont le ventre proéminent faisait contraste avec l'amaigrissement qui avait émacié le reste du corps. Face rouge-cerise d'aspect presque érythémateux. Tronc et abdomen couverts d'une sudation abondante. A la palpation du ventre, on trouve une rate énorme emplissant presque la moitié de l'abdomen. *Le foie* est aussi très hypertrophié. Le signe du lacet est positif.

La température est au-dessus de la normale. Wassermann négatif.

Le malade fut traité par radiothérapie sur la rate et la moelle osseuse à doses répétées (10 % hed, 1 cm. de profondeur, filtre 0 5 Cu et 3 mm. Al).

Sang : Hémoglobine 103 à 110 %. Gl. R. 7.000.000 à 10.800.000 (polychromatophilie accentuée ; présence en abondance de normoblastes (13 pour 200 leucocytes) et d'hématies

granuleuses. Anisocytose. Résistance globulaire normale. Gl. Bl. de 16.500 à 39.200. Dans la formule : un nombre restreint de lymphocytes, beaucoup de myélocytes (jusqu'à 40 %) ; des myéloblastes (0.5) ; plasmazellen (1) ; trombocytes numérés une seule fois : 190.820.

En somme, mélange de signes d'érythrémie et de leucémie myéloïde. L'autopsie n'a pu malheureusement être pratiquée.

Certains auteurs enfin, n'hésitent pas à rapporter à l'érythroleucémie des cas dont le diagnostic soupçonné ou non pendant le cours de la maladie ne reçut sa confirmation qu'à la suite des constatations histo-pathologiques.

Ainsi E. MEYER et EDENS, chez une polycythémique ayant 6 120.000 Gl. R. et Gl. Bl. 68200 trouvent une moelle osseuse dont la prolifération portait à la fois sur les éléments leucoblastiques et erythroblastiques.

Il faut en rapprocher (HAY et EVANS) le cas publié dès 1904 par F. PARKES WEBER et WATSON, de « polycythémie chronique avec splénomégalie, probablement maladie de la moëlle osseuse ».

Observation résumée : Ebéniste, âgé de 58 ans ; a depuis un an : vertiges, indigestions, constipation, céphalée, troubles mentaux, affaiblissement physique, cyanose qui évolue progressivement depuis quelques années, surtout marquée à la face, aux mains, aux pieds, doigts légèrement en massue. Splénomégalie ; foie non augmenté de volume. Distension extrême des veines de la rétine et quelques veinules en apparence moniliformes. Pas d'af-

fection cardiaque. Respiration : 15 par minutes — Pouls : 65. Tension 120 m/m. Urines : trace d'albumine ; 34 gr 5 d'urée par 24 heures ; excès d'urobiline. Sang : Gl. R. 9 à 11 millions ; Hb 150 à 160 % ; Gl. Bl. 7.500 à 12.000 dont 82,4 neutrophiles, 0,2 éosinophiles, 42 mononucléaires, 13,2 lymphocytes ; pas d'érythroblastes, ni de myélocytes : ni de poïkilocytose, diamètre 7,1.

Trois mois après son entrée à l'hôpital, le malade présente une augmentation considérable de sa cyanose et meurt subitement de syncope.

b) Autopsie : L'examen nécropsique montre l'existence d'un certain degré d'emphysème pulmonaire, et un ulcère juxta-pylorique.

Rate : uniformément hypertrophiée — poids 655 gr. — Quelques petites adhérences périspléniques ; cicatrice d'ancien infarctus sur sa face externe. A la coupe la pulpe paraît normale.

Foie : pas de lésions — surtout il ne présente pas l'aspect « muscade » du foie congestif.

Moëlle osseuse : Transformation rouge de la presque totalité de la moëlle des os longs. Intérieur du sternum rouge. — Disparition considérable des cellules graisseuses. — En d'autres termes : reviviscence considérable du tissu érythro-formateur.

A l'examen histologique : Moëlle richement vascularisée. Infiltration considérable par des cellules nucléées de type divers :

a) Les unes (et c'est le plus grand nombre) sont des cellules rondes ou polygonales, contenant un noyau vésiculeux très large, avec un rare réseau de chromatine, et entouré d'une bonne quantité de protoplasma faiblement coloré et généralement sans granulations distinctes. Bien qu'on puisse voir rarement quelques distinctes granulations dans ces cellules, nous les considérons comme représentant les myélocytes neu-

trophiles ordinaires. Il n'y a cependant pas d'inconvénients à les appeler (tout au moins celles qui n'offrent point de granulations distinctes) des « cellules mononucléaires du type des grands lymphocytes », parce que nous pensons que des cellules de ce type, apparaissant dans la moelle osseuse, doivent être considérées en général, comme des myélocytes non granuleux.

Certaines cellules qui appartiennent peut-être au même groupe sont plus petites ; elles ont un protoplasma plus fin entourant leur noyau, et on les considère comme des lymphocytes ordinaires.

b) Dans les préparations prises au hasard, nous avons trouvé un nombre de cellules ressemblant assez à celles de la classe A, seulement leurs noyaux sont souvent plus petits et mieux colorés ; elles sont quelquefois lobées ou de formes irrégulières et leur cytoplasma contient des granulations éosinophiles. Nous les considérons comme des *myélocytes éosinophiles* bien que leurs granulations paraissent moins grosses que celles des granulations éosinophiles types.

c) On trouve encore des cellules (presque aussi nombreuses que celles du groupe A et, en certains points des préparations plus nombreuses) qui ont un noyau très coloré (tout au moins avec l'hématoxyline et avec le bleu de méthylène) et qui sont très homogènes. Dans ces cellules, la quantité de cytoplasma environnant le noyau est très variable, car beaucoup de noyaux semblent être entourés par une mince couche protoplasmique ; il existe même un grand nombre de noyaux qui paraissent ne pas être entourés de cytoplasme. Surtout à cause de l'intense coloration de leurs noyaux, nous considérons ces cellules comme des *érythroblastes*, bien que leur cytoplasma prenne, avec la plupart des colorants, une coloration différente de celle des érythrocytes. Les cellules, tout comme leurs noyaux, n'ont pas toutes les mêmes dimensions : la majorité d'entre elles peuvent être rangées parmi les normoblastes ou des noyaux de normoblastes. Quelquefois,

on voit deux ou plusieurs noyaux dans la même cellule et, parfois, le noyau a la forme d'une rosace, ou bien il est irrégulièrement divisé. Ces cellules sont très inégalement réparties dans les préparations : elles sont éparses en certains points, tandis qu'en d'autres endroits, elles sont réunies en groupes. Leurs noyaux, et en particulier les noyaux qui ne sont pas entourés de protoplasma, sont généralement très colorés par l'éosine dans les coupes préparées, suivant la méthode de Mann, au bleu de méthylène-éosine.

d) Un grand nombre de cellules endothélioïdes et des cellules géantes typiques existent, éparses, un peu partout dans les préparations. Pour certaines raisons, sur laquelle il est inutile d'insister, on fit la recherche du bacille tuberculeux dans la moelle osseuse, mais les résultats restent négatifs.

En somme, dans un cas de polycythémie avec splénomégalie les examens de la moelle osseuse montrent une intense prolifération portant à la fois sur les éléments érythroblastiques et leucoblastiques. Le fait le plus remarquable aux yeux de P. Weber et Watson est l'infiltration considérable de la moelle osseuse par les éléments qu'il considère comme des « myélocytes agranuleux » ou « des myéloblastes ».

Une modalité un peu particulière d'érythroleucémie vient d'être récemment décrite par Hay et Evans sous le nom d'*érythro-leucémie eosinophilique*. On y retrouve la même augmentation du nombre des hématies et des leucocytes que dans les cas précédents, avec cette particularité que l'hyper-leucocytose est surtout constituée

par des polynucléaires éosinophiles. Ce fait est à rapprocher des très rares observations (Mc Donald et Shaw ; Hay et Evans) déjà publiées de « leucémies eosinophiliques myélogènes aiguës ou chroniques ».

ERYTHRO-LEUCÉMIE ÉOSINOPHILIQUE : (Hay et Evans) Observation résumée : Femme de 54 ans qui fut observée d'août 1925 à avril 1926. Mariée, mère de deux enfants bien portants. Trois fausses-couches ultérieurement. Pas d'antécédents notables.

Depuis 2 ans se plaint de faiblesse progressive, d'amaigrissement, de douleurs sourdes dans l'hypochondre gauche. A plusieurs reprises crises néphrétiques. A remarqué depuis deux ans une teinte « bleu sombre » du visage, augmentant progressivement.

Examen : Facies pléthorique typique d'une polycythémie, avec cyanose modérée. Ongles légèrement incurvés, mais pas de renflement en massue. Amaigrissement général notable.

Rate : Grosse, palpable sous les fausses côtes ; elle est ferme et indolente.

Foie : Senti à 2 cm. sous le rebord costal ; plutôt mou.

• Pas d'adénopathies.

Poumon normaux ; cœur indemne. Tension Mx. 14,5, Mn. 10,5. Fond d'œil : veines rétiniennes dilatées et sinueuses, pas d'hémorragie oculaires.

Quatre jours après son entrée, la malade fit une crise typique de colique néphrétique avec vomissement, fièvre, qui dura avec des accalmies pendant 48 heures, et se termina par le rejet d'un calcul. Il persiste depuis des traces d'albumine et quelques cylindres granuleux et hyalins.

Examen des selles (recherche des parasites) fait à maintes reprises, résultats toujours négatifs.

Wassermann : négatif.

Evolution : Amaigrissement progressif ; la rate augmenta

de plus en plus de volume. Du 12-11-25 au 8-3-26, la malade fut traitée par radiothérapie splénique (en tout 16 séances). Elle n'en retira aucun bénéfice apparent, sauf peut être une baisse légère des globules blancs. En mars 1926, elle est prise de dyspnée, d'œdème des jambes ; cyanose extrême, respiration de plus en plus courte. Finalement signes de défaillance cardiaque, mort en anasarque le 13-5-26.

Etude du sang : Le premier examen date du 10 août 1925, quatre jours avant la colique néphrétique : Gl. R. : 7.450 000 ; Hb : 99 $\frac{o}{o}$ (Dare) ; Gl. Bl. : 62.180 ; plaquettes 338.000, polys 71 ; monos 5,3 ; lymphocytes 7,3 ; éosinophiles 16,1 ; basophiles 0,3 ; 26 érythroblastes pour 1000 leucocytes.

Le chiffre des polynucléaires fut ici le plus élevé. Ultérieurement après la cédation de l'infection urinaire leur nombre diminua et les examens de sang donnèrent des résultats remarquablement semblables.

Gl. R. : varièrent entre 6.920.000 (minimum) et 8.375.000 (maximum). L'hémoglobine se maintient en moyenne dans la proportion de 100 $\frac{o}{o}$ (95 à 102). Il y avait un nombre considérable d'hématies granuleuses de normoblastes (jusqu'à 432 $\frac{o}{o}$ leucocytes) et un petit nombre de mégaloblastes en permanence. Polychromatophilie ; poïkilocytose et microcytose. Résistance globulaire à courbe un peu allongée. Hémolyse initiale à 0,56 au lieu de 0,42) hémolyse totale normale à 0,28 $\frac{o}{o}$ NaCl.

Gl. Bl. : se maintinrent entre 16.600 (min.) et 46.000 (max.) avec, la plupart du temps, un chiffre de 30.000. Le fait le plus remarquable dans la formule est le chiffre constamment élevé d'éosinophiles. Ainsi le 17-12-26 : Poly neutros 29,6 ; basos : 1,9 ; éosinos 53,2 ; Mononucléaires 3,3 ; lymphocytes : 9,9, myélocytes neutros 0,2. Cette éosinophilie était surtout à polynucléaires, les myélocytes éosinophiles demeurèrent toujours rares. Les éosinophiles avaient des dimensions plutôt supérieures à la normale et présentaient

de grandes différences de taille et dans l'aspect de leurs granulations. A aucun moment le tableau ne fut celui d'une leucémie myéloïde typique, et cela est à rapprocher de ce qu'on observe dans le groupe des « leucémies éosinophiliques ».

Plaquettes : Chiffre élevé au début, puis diminuèrent progressivement. Temps de saignement normal au début ; *viscosité* (Hess) : 7,2 au lieu de 4,40 chiffre normal.

En somme : la formule sanguine montre une double perturbation fonctionnelle de la moelle : hyperactivité érythroblastique, hyperactivité leucoblastique, cette dernière intéressant surtout les éléments éosinophiles.

Autopsie : Anasarque généralisé, ascite, hydrothorax, poumons congestionnés et œdémateux. Hémorragies sous péricardiques ; cœur droit dilaté, gros caillots adhérents antemortem dans l'auricule droit et le ventricule gauche. Aorte normale. Calculs rénaux. Foie congestif.

Rate : Ferme et bleutée. Corpuscules de Malpighi invisibles. Pas d'infarctus, pas de lésions valvulaires, ganglions : plutôt atrophiés et difficiles à trouver.

Moelle osseuse : Aspect rougeâtre avec des zones blanches. Entièrement cellulaire et graisse tout à fait disparue.

Examen histologique : *Moelle osseuse* : Tous les capillaires sont distendus et gorgés de gl. blancs. Pas trace de cellules graisseuses. Infiltration érythro et leucoblastique, quelques mégalo blastes et normoblastes. Les leucocytes sont surtout représentés par de larges éléments blancs agranuleux, probablement des myéloblastes. Nombreux éosinophiles (myélocytes et polynucléaires en proportion à peu près égale). Présence en nombre considérable de myélocytes et de poly-

nucléaires neutrophiles, occasionnels basophiles. Présence d'un bon nombre de mégacaryocytes.

Rate : Epaissement de la capsule et des trabécules. Vascularisation extrême et infiltration de globules rouges, de poly-éosinophiles et neutrophiles dans les interstices de la pulpe. Présence de rares myélocytes. Importante transformation fibreuse de l'organe. Dans les sinus : présence d'hématies nucléées. Pas de signes d'érythropoïèse locale. Très faible quantité d'hemosiderine dans les cellules endothéliales des sinus et dans les éléments mononucléés de la pulpe, quelques figures macrophagiques.

En somme : hypervascularisation, sclérose, atrophie de la charpente lymphoïde et infiltration éosinophilique diffuse.

Description clinique

Les caractères de l'affection apparaissent d'une façon suffisamment flagrante à la lecture des observations qui précèdent, pour qu'il soit inutile d'insister longuement sur ses traits cliniques et hématologiques. Ils nous apparaissent essentiellement constitués par la fusion des symptômes de l'érythrémie et de la leucémie myélo-gène, et nous pensons, d'accord avec Aubertin, que « ces cas particulièrement intéressants, doivent être séparés nettement de l'érythrémie typique ». Par contre l'analyse de l'observation de Blumenthal a fait — trop arbitrairement croyons-nous — attribuer à l'érythro-leucémie, dont elle fut considérée comme le modèle type, des caractères singuliers mais qui ne nous apparaissent ni constants, ni caractéristiques.

Il existe ici comme dans l'érythrémie disent Aubertin et Mouquin (*in Nouveau traité de Méd.*) une forte polyglobulie avec érythrose, une dilatation des veines du fond de l'œil et une légère hématomégalie. Mais, par contre, la splénomégalie est absente, et la formule sanguine présente des *caractères spéciaux* : il existe un grand nombre d'éléments atypiques, myélocytes géants et nains, globules rouges pauvres en hémoglobine, faiblement colorables et fragiles. Il y donc ici non seulement une réaction médullaire marquée aussi bien pour la série blanche que pour la série rouge, mais tandis que dans la première elle aboutit à une forte atypie cellulaire (myélocytes nombreux) dans la série rouge elle n'aboutit *même pas à la légère réaction érythroblastique* que l'on trouve dans l'érythrémie car il n'y a ni polychromatophilie, ni poikilocytose.

Sans doute ces particularités étaient à relever dans l'observation de Blumenthal, mais d'autres cas indiscutables d'érythroleucémie furent publiés depuis (P. Weber et Bode ; Koehler, etc..) et dont on ne peut tirer les mêmes conclusions : la splénomégalie y est signalée d'une façon constante et comme signe souvent précoce ; il en est de même des variations dans la taille et l'affinité tinctoriale des hématies. Quant à la faible teneur des globules rouges en hémoglobine, nous avons déjà fait observer qu'il ne s'agissait pas là d'un point particulier mais *d'un phénomène banal et constant dans toute polyglobulie*.

A nos yeux, *il n'est pas de caractères cliniques ou hématologiques qui singularisent l'érythro-leucémie*. On retrouve à l'analyse les traits individuels de chacun de ses composants. Le *pronostic* en reste extrêmement réservé sans

qu'on puisse dire qu'il soit beaucoup plus sombre du fait de l'association morbide.

B) L'étape érythroleucémique terminale des leucémies :

Dans la règle, l'évolution de la leucémie myélogène est marquée à sa phase dernière par une déglobulisation extrême. Depuis qu'on lutte contre cette anémie progressive par l'hépatothérapie (Méthode de Whipple) cette éventualité devient beaucoup plus rare, sauf en ce qui concerne les leucémies aiguës où des hémorragies s'ajoutent à une anémie déjà accentuée. Il devient actuellement fréquent de maintenir pendant une longue période de l'évolution d'une leucémie le taux des globules rouges à un chiffre normal ou très voisin de la normale, ce qui crée déjà pour une leucémie un état de polycythémie relative. Certains malades, dont la moelle osseuse est particulièrement sensible réagissent même violemment, et pendant un temps présentent, quoique leucémiques, un chiffre d'hématies nettement supérieur à la normale. Ces faits sont d'observation extrêmement fréquente dans le service de notre maître P. Emile Weil, et ces érythroleucémies d'ordre « thérapeutique » ne méritent qu'une simple mention. Il est intéressant cependant de les connaître, car ils témoignent de l'irritabilité latente que possède le système érythropoïétique chez les leucémiques.

Cette perturbation peut, dans des cas très rares, se produire spontanément à un stade avancé de l'évolution d'une leucémie myéloïde. Ce fait a déjà été signalé par M. Giron, Di Guglielmo et K. Winter.

DI GUGLIELMO cité par P. Weber et Bode (1927) a vu un cas de leucémie myéloïde dans lequel le nombre des globules rouges s'éleva à 7.200.000 après 8 mois d'évolution.

HAY et EVANS (1926) : ont également suivi un leucémique qui au début avait Gl. R. 2.700.000 et 460.000 globules blancs. Le malade fut traité par la radiothérapie et cinq mois plus tard, la numération donnait Gl. R. 6 400.000 et Gl. B. 20.000.

WINTER (1908) : a rapporté le cas le plus intéressant de ce genre. Il s'agit d'un homme de 46 ans atteint de leucémie myéloïde chronique Gl. R. 4.800.000, Hb 110 %, Gl. Bl. 22.600. Formule : polynucléaires 65 %, myélocytes 30 %, quelques petits et grands lymphocytes (1904). On entreprend le traitement radiothérapique, et cinq mois après on trouve : Gl. R. 6.900.000, Hb 110 %, Gl. Bl. 9.800 dont seulement 8 % de myélocytes. La rate avait diminué considérablement (mars 1905). Le malade fut revu en juin 1907. Il paraissait cyanosé, sa rate était de nouveau énorme, le foie normal : la numération donnait : Gl. R. 8.292.000, Gl. Bl. 23.200 dont 80 % de polyncutrophiles, et seulement 2 % de myélocytes.

Dans ses commentaires, Winter a tendance à faire remonter la polyglobulie à plusieurs années déjà. Seulement elle n'aurait pas été reconnue au premier examen. Sans la résoudre il pose la question de savoir « si l'on a le droit de considérer ce cas comme une combinaison de leucémie myélogène et de polycythémie ». L'évolution ultérieure n'est pas indiquée.

GUNewardENE (1919) : signale *le fait chez un enfant de 3 ans 1/2* atteint de leucémie myéloïde avec anémie extrême (Gl. R. 760.000 et Hb 11 %). Ultérieurement, en pleine phase leucémique le nombre des hématies s'éleva à 5.500.000.

Ces poussées tardives de polyglobulie transforment en érythroleucémie l'étape dernière de l'évolution d'une leucémie myélogène. L'absence d'anémie et l'augmentation du nombre des érythrocytes, loin de représenter une éventualité favorable ne fait ici que souligner l'extension et l'aggravation du processus morbide.

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les démembrements du chapitre classique de l'érythro-leucémie ; la polycythémie pré-leucémique envisagée comme « état pré-leucémique ».

Arrivé au terme de notre exposé, nous voudrions tenter de grouper dans une même vue d'ensemble les différents faits qui viennent d'être rapportés, et d'en établir la valeur respective.

Entre la polyglobulie vraie, primitive, d'origine myélogène et la leucémie à éléments granuleux primordiaux, il existe d'une façon incontestable des états intermédiaires, d'étude jusqu'ici assez peu poussée, qui furent groupés sous le chef de l'érythro-leucémie. On les a, à juste titre, considérés du point de vue de la pathologie générale, comme « des formes de passage » entre les polycythémies et les leucémies. C'est là l'opi-

nion déjà ancienne de Ménétrier et Aubertin qui leur confèrent une place à part dans leur grande classification des myélomatoses. C'est à quelques différences près, la même idée qui vient d'être reprise récemment en 1929 par F. Parkes Weber qui décrit la « chaîne érythro-leucémique ».

« Les cas d'érythroleucémie, déclare cet auteur, *diffèrent considérablement les uns des autres* et sont comme les maillons d'une chaîne tendue entre l'érythémie et la leucémie myéloïde. En d'autres termes, toute la chaîne est caractérisée par l'hyperactivité de la moëlle osseuse qui peut cliniquement se manifester en tant qu'érythémie à une des extrémités de la chaîne, et sous forme de leucémie myéloïde à l'autre bout, suivant que prédomine l'excitation érythroblastique ou leucoblastique ».

Ce rôle de la suractivité fonctionnelle des organes hématopoïétiques avait aussi été soutenu par Vaquez, qui en faisait le processus primordial de l'érythémie qu'il venait de décrire. Au début cette hypothèse avait recueilli bien peu d'adhérents. Peu après, elle fut adoptée par Türk, par Parkes Weber, et dès lors unanimement admise. Actuellement, l'origine myélogène des polyglobulies primitives et des leucémies ne laisse plus aucun doute. L'existence d'états intermédiaires entre ces deux grandes manifestations morbides extrêmes ne fait que souligner leur parenté d'origine et de nature.

Certains auteurs (Herxheimer, Hay et Evans et d'autres) considèrent même cette parenté pathologique

comme le meilleur argument en faveur de la théorie dualiste de l'origine des cellules du sang, globules rouges et éléments blancs granuleux devant provenir d'une même et seule cellule originelle d'origine médullaire, les éléments blancs agranuleux devant avoir une origine différente.

De cette « chaîne érythroleucémique » seul manquait jusqu'à ces temps derniers un anneau : celui représentant les perturbations dont pouvaient être le siège les centres cellulaires formateurs d'hématoblastes. Les recherches de Pianese et Di Guglielmo, les observations de P. Weber ont comblé cette lacune.

La moelle osseuse apparaît donc comme un grand centre d'hémopoïèse pour trois des éléments figurés du sang : les érythrocytes, les leucocytes granuleux, les thrombocytes. Suivant que la cause pathogène frappe l'un ou l'autre de ces centres différenciés de l'hémopoïèse le tableau clinique sera celui d'une polyglobulie, d'une leucémie, d'une thrombocythémie.

Toutefois, et c'est le point sur lequel en premier lieu nous devons insister, il serait erroné de vouloir admettre ces hypothèses avec la rigueur d'une équation et de considérer les fonctions médullaires comme nettement indépendantes les unes des autres. Bien que dissociées dans leurs manifestations primordiales, les fonctions de la moelle osseuse restent synergiquement liées les unes aux autres, et il n'est pas une cause pathogène entraînant la suractivité d'un de ces centres qui ne perturbe en même temps mais à un degré moindre les centres voisins. En somme la moelle osseuse forme

un tout qu'une cause pathogène tend toujours à intéresser dans son ensemble.

Cette unicité fonctionnelle de la moelle apparaît nettement si l'on analyse d'un peu près le sang des myélopathies. Il n'est pas de leucémie myélogène qui, à un moment donné de son évolution, ne s'accompagne d'un tableau sévère d'anémie. Nous n'avons pas ici à discuter comme l'ont fait Minot et Buckmann, la pathogénie de cette anémie et à trancher la question de savoir si elle relève d'une hémolyse exagérée qu'attesterait l'hyper-production de pigments hémoglobiniques et la splénomégalie avec surcharge sidérosique, ou bien si elle dépend uniquement de l'épuisement de la fonction érythropoïétique de la moelle. Mais ce qui nous paraît particulièrement intéressant, ce sont les preuves de la réaction plastique que manifeste en la circonstance la moelle osseuse et qui se traduit par la mise en circulation d'érythroblastes de toute taille, d'hématies à restes nucléaires, et l'existence de lésions érythrocytaires analogues à celle qu'on observe dans la maladie de Biermer.

D'un autre côté, les lésions anémiques du sang font partie intégrante du tableau des polyglobulies primitives, et, comme nous l'avons déjà signalé, les polyglobuliques sont paradoxalement des anémiques. C'est donc à tort que l'on a admis comme un dogme jusqu'aujourd'hui que le processus morbide qui se manifeste dans la leucémie est entièrement distinct de celui des polyglobulies car dans le premier cas il aboutit à une libération massive de formes embryonnaires et à

maturation incomplète, tandis que dans le second cas l'hypergénèse garde ses caractères typiques. Les lésions « anémiques » du sang des polycythémiques ne sont en réalité que des signes de maturation incomplète et la pauvreté en hémoglobine, l'inclusion de noyaux ou de débris nucléaires, l'existence de granulations basophiles, les variations morphologiques ne sont que des stigmates d'un développement inachevé. Nous avons vu d'autre part qu'il n'est pas de polyglobulie primitive qui, à un degré variable, ne s'accompagne de signes d'atteinte leucoblastique, celle-ci se manifestant soit par une simple hyperleucocytose, soit par une baso-éosinophilie accentuée, soit enfin par une réaction myéloïde plus ou moins prononcée.

Il n'est pas jusqu'aux examens anatomo-pathologiques qui ne démontrent cette participation presque constante des deux systèmes érythro et leucogénétiques dans ces désordres sanguins. Dans les leucémies myélo-gènes *fréquemment* (Hay) la moelle présente, en plus des lésions leucémiques typiques, des signes nets de prolifération érythroblastique. Inversement, nombre d'auteurs ont établi l'existence habituelle, dans la moelle des polyglobuliques, de plages plus ou moins étendues d'hyperactivité leucoblastique.

Tous ces faits rentrent donc dans ce qu'on pourrait appeler *la normale*, et s'ils ont un intérêt doctrinal, ils ne sauraient à aucun titre ressortir à titre de particularités.

Il n'en est pas de même des cas que nous avons étudiés sous le terme d'*érythroleucémie proprement dite*, et dans lesquels la réaction myéloïde constante dans toute polyglobulie, prend des proportions considérables au point de réaliser un véritable tableau de leucémie associée. L'analyse clinique permet de rapporter ces cas d'ailleurs relativement fort rares, à un véritable « hybride hématologique » qui fait nettement transition entre les érythrémiés et les leucémies dûment caractérisées. Mais si la réaction myélémique est dans ces cas d'une importance telle qu'elle crée une véritable entité hématologique, elle modifie peu la séméiologie clinique de l'érythémie qui prédomine et la lecture des observations d'érythroleucémie véritable ne permet pas de leur reconnaître de traits symptomatiques particuliers, une évolution différente, un pronostic plus grave.

Par contre, il nous faut isoler des faits précédents où l'on assiste à un simple *accompagnement myélémique* plus ou moins prononcé, les cas d'évolution clinique si particulière que nous avons décrits au début de ce travail, et qui, si l'on s'en rapporte à l'étude quasi-expérimentale de notre observation personnelle, posent un problème délicat de conduite thérapeutique et de pronostic d'avenir.

La polycythémie préleucémique avec sa rémission et l'atypicité de sa reprise terminale reste, malgré la confiante sécurité qu'inspire le cours de sa phase de début, le prélude d'une éventualité inexorable. Son évolution bien spéciale et sur laquelle nous ne revenons pas,

oblige à la ranger dans un cadre clinique particulier où se groupent déjà plusieurs observations étrangères, pour la plupart malheureusement moins bien étudiées, mais où l'avenir pourra apporter sa contribution si l'on a soin de suivre pendant longtemps l'avenir des polycythémiques, et de sonder le passé des leucémiques myélogènes. Dans ce cas, la polyglobulie initiale prend la valeur de ce qu'avec P. Emile-Weil, on peut appeler un *état préleucémique*, c'est à-dire constitue un désordre sanguin transitoire, préliminaire d'un état morbide qui à une analyse insuffisante pourrait apparaître comme primitif. Un exemple de ces stades précoces possibles, et de diagnostic trompeur a été récemment observé au cours d'une leucémie lymphatique par P. Emile-Weil et nous-même (1).

Selon notre maître, la leucémie perd de plus en plus de son autonomie. Loin d'être une affection primitive du sang, elle apparaît comme l'expression dernière d'une maladie déjà longue des organes hémopoïétiques et plus particulièrement du tissu myéloïde. L'étiologie de cette maladie nous échappe encore et il est trop facile pour l'instant d'incriminer sans preuve toutes les infections chroniques, manifestes ou latentes. Dans l'ignorance où nous sommes encore de ces causes profondes, il paraît cependant *essentiel du point de vue purement clinique*, de pouvoir rapprocher des troubles sanguins apparemment différents et que rattache sinon

(1) Stades précoces de la leucémie lymphatique. Difficulté du diagnostic, par P. Emile Weil et R. Cahen (*Soc. Méd. Hôp.*, 1928, p. 1548).

un lien de cause à effet, du moins un rapport de succession. Bien que nous ne puissions actuellement pénétrer plus avant dans la connaissance de la cause déterminante des myélopathies, il est néanmoins utile de savoir que celles-ci peuvent s'exprimer de deux manières différentes et successives, et qu'en présence de leur expression première, il importe de toujours craindre et aussi d'essayer de prévoir et de prévenir la seconde.

CONCLUSIONS

1° Toute polyglobulie durable est *un syndrome* au même titre que l'anémie. Sa signification profonde reste la même qu'il y ait ou non splénomégalie concomitante. Notre travail tend à en individualiser une forme clinique particulière et à commencer l'œuvre de dissociation analytique nécessaire.

2° Certaines polyglobulies primitives sont le prélude d'une leucémie myélogène. Leur aspect clinique et leur évolution permettent de les individualiser.

Nous les avons dénommés « polycythémies préleucémiques ».

3° Nous rapportons d'un cas, observé avec notre maître P. Emile Weil, l'histoire presque expérimentale et pleine d'enseignement.

Nous en rapprochons d'autres faits analogues recueillis dans la littérature étrangère. Aucune observation semblable n'a encore été publiée en France.

4° La polycythémie préleucémique évolue en trois phases successives de polycythémie, de rémission tron-

peuse, de leucémie myéloïde terminale. Certains des cas rapportés ayant subi un traitement radiothérapique, nous discutons le rôle joué par les rayons X. Selon notre opinion et celle des observateurs étrangers, la radiothérapie n'est pas responsable de cette succession morbide.

5° Nous envisageons la place que doit occuper la polycythémie pré-leucémique dans la nosographie, et ceci nous amène à analyser d'un peu près les faits que les traités classiques groupent, depuis l'observation de Blumenthal, sous le nom d'érythro-leucémie. Ce chapitre comprend, en réalité, des faits disparates, de valeur et de signification différente et mérite d'être démembré.

6° Toutes les polyglobulies primitives, quelles que soient leur cause et leur aspect clinique s'accompagnent d'une réaction myélémique.

Celle-ci peut être légère ; *simple polynucléose* ; plus marquée : *réaction myéloïde* ; ou très accentuée : *érythro-leucémie proprement dite*. Dans ce dernier cas la réaction myéloïde individualise un aspect hématologique, mais ne change en rien le tableau clinique, l'évolution, le pronostic.

7° La polycythémie pré-leucémique s'individualise par son évolution.

Elle pose pour le polyglobulique la question du pronostic d'avenir, et un délicat problème radiothérapeutique.

8° La polyglobulie, dans ce cas, mérite de prendre rang parmi les « Etats préleucémiques ». Une surveillance clinique approfondie et longtemps suivie des sujets apparemment atteints de *pléthore polyglobulique* fera vraisemblablement apparaître les faits de cet ordre comme plus fréquents qu'on ne se l'imagine aujourd'hui.

Ils teintent le pronostic d'avenir de *certaines pléthoriques* d'une note de pessimisme.

Vu le Doyen,

H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse

ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY,

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN. — Art. in *Traité du sang de Gilbert et Weinberg*, Paris, 1913.

AUBERTIN. — Les polyglobulies (*Archives des maladies du cœur*, 1921, 1913, p. 103).

AUBERTIN et MÉNÉTRIER. — Classification des myélomatoses (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1906).

AUBERTIN et MÉNÉTRIER. — La leucémie myéloïde (Paris, Masson, 1906).

AUBERTIN et MOUQUIN. — Polyglobulie (art. in *Nouveau traité de Médecine*, Paris, Masson 1927, fasc. IX, p. 207).

BEZANÇON et LABBÉ. — Traité d'hématologie, Paris, 1904.

BLUMENTHAL. — « Un cas de polycythémie myélogène » (*Journal Médical de Bruxelles*, 1905, p. 545).

BLUMENTHAL. — Sur l'origine myélogène de la polycythémie vraie (*Archives de Médecine expérimentale*, 1907, p. 697).

BRIEGER H. et FORSCHBACH. — Zur pathologie der Erythrämie (*Klinische Wochenschrift*, Berlin, 1922, 22 avril, p. 845).

BRILL N. E. — A case of erythrémia with unusual features (*New-York médical, Record*, 1911, 8 avril).

CAUTLEY R. — « Lancet », London, 1908, t. I, p. 1204.

DANIELS et V. BUCHEM. — Über ein fall von Polycythaemia vera welsche in eine myeloïsche Leukämie uberging (*Klinische Wochenschrift*, Berlin, 15 janvier 1928, p. 121).

DELHOUE, GOTSCHLICH et FROBOESE. — Polycythöemie mit

Ausgang in Anémie (*Deutsch. Arch. für Klin. Mezin.*, Leipzig, 1928, p. 237).

DI GUGLIELMO. — Erythro-leucémie (*Folia Médica*, 1907, n° 17 ; *Folia Médica*, Napoli 1920, vol. I, p. 36, 53, 81 et 101).

DOMINICI. — Considérations sur les leucémies (*C. R. Soc. biologie*, 1900, t. II, p. 74 et 76 ; *Presse Médicale*, t. II, 21 juillet 1900).

DOMINICI. — La transformation myéloïde (*C. R. Soc. Biol.*, 1900, p. 949).

GHIRON M. — *Hæmatologica*, 1922, III, p. 162.

GORISEFF N. K. — Polycythæmia Myelopathica splenomegalica (*Journal médical de Kazan*, 1909, vol. IX et abstract. *Folia hæmatologica*, 1910, vol. X, p. 206).

GUNewardENE Th. — *Brit. Journ Child Dis.* London 1920, fasc. 17, p. 9.

HAY et EVANS. — Acute eosinophilic leukemia and œsinophilic Erythroleukæmia (*Quarterly Journ. Med.*, Oxford 1929, XXII, p. 167-179).

HEDINIUS. — Erythrocytosis et leucocytosis (*Sv. Lak. Sallsk Handl. sid*, 1914, vol. 40, p. 239).

HERXHEIMER G. — *Muenchener Médizinische Wochenschrift*, 1914, p. 2373 ; *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1913, p. 1458.

HIRSCHFELD H. — *Folia hæmatologica* 1920, orig. 26-2.

HIRSCHFELD H. — *Polyzythämie und plethora*, Berlin 1912 (édité par Prof. A. Alba).

HIRSCHFELD H. — *Die Krankheiten des Blutes und blutbiedenden organe*. Berlin 1923, p. 239-288 (A. Schittenhelm).

HNÁTECK J. — Polycythæmia myelopathica (*Casopsis lékařuo ceskych*, 1907, n° 23-27 et *Folia hæmat*, 1910, vol. X, partie II, p. 205).

JOUSSET. — Recherches sur 7 cas de leucémie myélogène (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1903, p. 499-504).

KENNETH R. Mc. ALPIN. — A case of polycythemia rubra

vera with leukemic blood picture (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1^{er} juin 1929).

KOEHLER G. D. — Atypische Myeloische Leukämien (Erythrämische Réaction) (*Klinische rochenchrift*, 1928, 17 juin p. 1187).

LE SOURD et PAGNIEZ. — Les plaquettes sanguines dans certaines polyglobulies (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, p. 746).

LUCAS W. S. — Erythræmia 179 Cases (*Archives of Internal Médecine*, Chicago, 1912, pp. 597-667).

LUTEMBACHER. — Erythrémie (*Thèse Paris*, 1912).

MINOT et BUCKMANN. — Erythremia (*M. Journ. of the med. sciences*, Philadelphie, octobre 1923, pp. 469-489).

MYERS et MUENDE. — Proceeding Roy Soc. Med. Clinical Section, 1928, XXI, p. 53.

NOEGELI O. — Blutkrankheiten und Blut diagnostik, Berlin, 4 édit., 1923.

NICOLA C. C. — A cause of polycythæmia with cyanosis (*Clinical Notes Am. Journ. Med. Assoc.*, 21 novembre 1908, p. 1777).

PAGNIEZ, P. LE SOURD et BEAUJARD. — Essai de traitement radiothérapique prolongé dans un cas d'érythrémie (*Archiv. Mal. cœur*, Paris, 1913, p. 647).

PAGNIEZ, ROUQUÈS et SOLOMON. — Soc. Med. Hôp, 1^{er} juin 1928, p. 920).

PARRISIUS S. W. — Polycythæmia rubra in Verbindung mit myeloischer Leukaëmie (*Klin. Wochenschrift*, Berlin, 1923, II, p. 1482, report).

PEUDERGRASS et PAUCOAST. — Close relationship of erythro-genetic and leucogenetic Function of Bone Marrow (*Am. Journ. Med. Sienc.*, juin 1922, pp. 797-818).

PIANÈSE et DI GUGLIELMO. — Folia Médica, 1920).

QUISERNE. — Les polyglobulies (*Thèse Paris*, 1902).

RENCKI R. — Folia hæmat. Leipzig, 1908, p. 293).

ROSINI. — Therap. Rundschau (Berlin, 1908, vol. II, p. 677).

RUBINSTEIN. — On Erythrocythæmia and Leukemia (*Russki Wratsch*, 1908, n^{os} 7 et 9, abstract, in *Folia hæmatol.* Leipzig, 1908, p. 302 et 1910, p. 202-203).

TÜRK W. — Beiträge zur Kenntnis des Symptomenbildes der Polycythämie mit milztumor und zyanose (Vienne, *Klin. Wochenschrift*, 1904, p. 153 et 189).

VAQUEZ H. — Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante (*C. R. Soc. biol.* 1892, p. 384 et *Soc. Méd. Hôp.*, 1893, p. 60).

VAQUEZ H. — Érythrémie (*Soc. de Médecine de Paris*, 18 février 1920).

VAQUEZ et LAUBRY. — Symptômes douloureux de l'érythrémie (*Lyon Médical*, 1911, p. 237).

WEIL P. E. — Note sur les organes hématopoïétiques et l'hémopoïèse dans la cyanose congénitale (*C. R. Soc. Biol.* 1901, p. 713).

WEIL P. E. — Leucémie par corps radio-actifs (*Presse Médicale*, 30 septembre 1925).

WEIL P. E. et CLERC. — Les syndromes généraux en pathologie sanguine (*Soc. Méd. Hôp.*, 6 avril 1910).

WEIL P. E. et CLERC. — La Myélémie : sa valeur séméiologique (*Presse Médicale*, 20 février 1904).

WEIL P. E. STIEFFEL. — De la présence de substances hématopoïétiques dans le sang et le sérum des pléthoriques (*C. R. Soc. Biol.* 31 octobre 1923, p. 1083).

WEIL P. E. et CAHEN R. — Un cas de pléthore avec polyglobulie étudié au point de vue biologique et anatomo pathologique (*Le Sang*, 1926 n^o 6, t. III, p. 638).

WEIL P. E. et CAHEN R. — Stades précoces de la leucémie lymphatique. Difficultés du diagnostic (*Soc. Méd. Hôp.*, 1928, p. 1575).

WEIL P. E. et BLOCH. — Maladies du sang (*Précis de Pathologie médicale*, Paris, Masson, 1922).

WINTER K. — Beiträge zur Kenntnis der Polyzythämie (*Medizinisch Klinik*, 1908, n^o 27).

WEBER F. PARKES. — Polycythæmia, Erythrocytosis and Erythrémia (London Lewis et C^o) et *Quarterly journal of. Med.* Oxford, 1908, vol. II.

WEBER F. PARKES. — The erythroleukaemic Chain (*Med. Press*, 1929, vol. 179, p. 473).

WEBER F. PARKES. — Erythromélalgia and its occasionnal Association with Polycythæmia Rubra (*Med. Press*, London 1927, vol. 173, p. 266).

WEBER et BODE. — A Note ou Erythro Leukæmia and Blumenthal Disease (*Med. Press*, London 1927, vol. 173, p. 174).

WEBER et BODE. — Polycythæmia. an epitome based on Parkes Weber's Book of 1921 and the recent Littérature of the subject (London, 1929. Levis et C^o).

WEBER F. P. et WATSON. — Chronic Polycythæmia with Enlarged Spleen, probably a disease of the Bone Marrow *Trans. Clin. Soc. London*, 1904, vol. 37, p. 113 et *Intern. (Clinics)*, Philadelphie et London, 1903, série 13, p. 47.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	3
Introduction	5

CHAPITRE I. — *La polycythémie pré-leucémique*

Relation d'un cas personnel	11
Commentaires	29
Historique, définition	31
Exposé des observations recueillies dans la littérature	33
Discussion du rôle de la radiothérapie	64
Essai de synthèse clinique	71
Aperçu anatomique	83

CHAPITRE II. — *Les réactions myélopathiques au cours des polyglobulies*

Lésions érythrocytaires	85
Leucocytose et myélémie	87
Piastrinémie	94
Erythro-leucémie	96
Etape érythro-leucémique terminale des leucémies	122

CHAPITRE III

Considérations générales	125
Conclusions	133
Bibliographie	137

1930. Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC



